

medicamento chimioterapice

Jan
2-decembrie 1981

Chiriac

EMIL G. CIONGA
Profesor
la Facultatea de Farmacie
din București

LIVIU CORNEL AVRAM
Conferențiar
la Facultatea de Farmacie
din București

MEDICAMENTE CHIMIOTERAPICE

EDITURA DACIA CLUJ-NAPOCA 1978



Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Cuvînt înainte	13
1. ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE	17
1.1. Antiseptice folosite extern	17
1.1.1. <i>Halogeni și compuși halogenați</i>	19
1.1.2. <i>Peroxizi și alți compuși oxidanți</i>	31
1.1.3. <i>Combinațiile borului</i>	38
1.1.4. <i>Alte combinații metalice</i>	40
1.1.4.1. <i>Combinații ale mercurului</i>	40
1.1.4.1.1. <i>Combinații anorganice ale mercurului</i>	41
1.1.4.1.2. <i>Combinații organice ale mercurului</i>	44
1.1.4.2. <i>Compuși ai argintului și produse coloidale</i>	47
1.1.4.3. <i>Combinații ale zincului</i>	49
1.1.4.4. <i>Combinații ale cuprului</i>	51
1.1.5. <i>Alcooli și derivați</i>	53
1.1.6. <i>Derivați carbonilici</i>	59
1.1.7. <i>Fenoli și derivați</i>	60
1.1.8. <i>Acizi fenolici și esteri ai acizilor fenolici</i>	70
1.1.9. <i>Detergenți</i>	75
1.1.10. <i>Coloranți</i>	78
1.2. Antiseptice folosite intern	83
1.2.1. <i>Derivați ai nitrofuranului</i>	83
1.2.2. <i>Derivați ai naftiridinei</i>	85
1.2.3. <i>Derivați de 8-hidroxi-chinolină</i>	87
1.2.4. <i>Derivați de formaldehidă</i>	89
2. MEDICAMENTE CHIMIOTERAPICE	93
2.1. Sulfamide cu acțiune bacteriostatică	95
2.1.1. <i>Sulfamide cu resorbție și acțiuni rapide</i>	109
2.1.2. <i>Sulfamide cu resorbție rapidă și acțiune prelungită</i>	123
2.1.3. <i>Sulfamide cu resorbție foarte lentă</i>	135
2.1.4. <i>Alte sulfamide</i>	138
2.2. Antibiotice	142
2.2.1. <i>Antibiotice majore</i>	148
2.2.1.1. <i>Penicilinele</i>	148
2.2.1.1.1. <i>Peniciline naturale</i>	149
2.2.1.1.2. <i>Peniciline cu acțiune prelungită</i>	163
2.2.1.1.3. <i>Peniciline de semisinteză</i>	166

2.2.1.1.3.1. Peniciline stabile față de penicilinază . . .	176
2.2.1.1.3.2. Peniciline stabile în mediu acid	180
2.2.1.1.3.3. Peniciline cu spectru larg de acțiune . . .	182
2.2.1.2. Streptomicina	196
2.2.1.3. Cloramfenicol	208
2.2.1.4. Tetraciline	230
2.2.1.4.1. Oxitetraciclina	238
2.2.1.4.2. Clortetraciclina	239
2.2.1.4.3. Tetraciclina	241
2.2.1.4.4. Structura chimică a oxitetraciclinei, clortetraciclinei și tetraciclinei	248
2.2.1.4.5. Rolitetraciclina	273
2.2.1.4.6. Metaciclina	275
2.2.1.4.7. Demetilclortetraciclina	276
2.2.1.4.8. Doxyciclina	277
2.2.1.4.9. Minociclina	279
2.2.2. Alte antibiotice	282
2.2.2.1. Antibiotice active în special față de germenii grampozitivi . . .	282
2.2.2.1.1. Grupul macrolidelor	282
2.2.2.1.2. Antibiotice din grupul peptolidelor sau antibiotice sinergice	300
2.2.2.2. Antibiotice active în special față de germenii gramnegativi . . .	307
2.2.2.3. Antibiotice active asupra germenilor grampozitivi și gramnegativi .	319
2.2.2.4. Antibiotice cu structură polipeptidică	369
2.3. Medicamente folosite în tratamentul tuberculozei și al leprei	383
2.3.1. Medicamente folosite în tratamentul tuberculozei	383
2.3.1.1. Medicamente cu acțiune antituberculoasă de categoria I-a . . .	388
2.3.1.2. Medicamente cu acțiune antituberculoasă de categoria II-a . . .	409
2.3.1.3. Medicamente cu acțiune antituberculoasă de categoria III-a . . .	420
2.3.1.4. Alte medicamente tuberculostatice	430
2.3.2. Medicamente cu acțiune antileproasă	440
2.4. Medicamente folosite în combaterea maladiilor provocate de protozoare	452
2.4.1. Antimalarice	453
2.4.1.1. Derivați naturali, Alcaloizi	455
2.4.1.2. Derivați de sinteză	465
2.4.1.2.1. Derivați ai 8-aminochinolinei	465
2.4.1.2.2. Derivați ai 4-aminochinolinei	470
2.4.1.2.3. Derivați de acridină	476
2.4.1.2.4. Derivați de guanidină	479
2.4.1.2.5. Derivați de pirimidină	481
2.4.2. Antiamebiene	483
2.4.2.1. Alcaloizi	483
2.4.2.2. Derivați de 8-hidroxichinolină	485
2.4.2.3. Compuși organici cu arsen	486
2.4.2.4. Alți compuși	488

2.4.3. <i>Antitrichomonazice</i>	489
2.4.3.1. Derivați ai nitroimidazolului	489
2.4.3.2. Antibiotice	490
2.4.3.3. Derivați ai nitrotiazolului	490
2.4.4. <i>Medicamente contra tripanosomiazei</i>	491
2.4.4.1. Derivați ai arsenului sau ai antimoniului	492
2.4.4.2. Diamidine	494
2.4.4.3. Coloranți disazoici	495
2.4.4.4. Derivați de uree	497
2.4.4.5. Derivați cu nucleu chinolinic	498
2.4.4.6. Antibiotice	499
2.4.5. <i>Medicamente contra leishmaniozei</i>	500
2.4.6. <i>Medicamente contra coccidiozei</i>	503
2.4.6.1. Sulfamide	503
2.4.6.2. Alte produse	504
2.5. <i>Medicamente antiluetice</i>	508
2.5.1. <i>Penicilinoterapia</i>	509
2.5.2. <i>Derivați organo-metalici folosiți în combaterea luesului</i>	512
2.5.2.1. Derivați de arsen	512
2.5.2.2. Derivați de bismut	516
2.5.2.3. Derivați de mercur	518
2.6. <i>Medicamente antimicotice</i>	519
2.6.1. <i>Derivați naturali</i>	519
2.6.1.1. Derivați de cumaranonă	520
2.6.1.2. Derivați polienici	523
2.6.2. <i>Derivați de sinteză</i>	531
2.6.2.1. Derivați organo-metalici. Derivați halogenați	531
2.6.2.2. Derivați de salicilamidă	532
2.6.2.3. Derivați de nitrofuran	534
2.6.2.4. Derivați care conțin sulf	535
2.6.2.5. Derivați de tiocarbanilidă	537
2.6.2.6. Derivați de biguanidină	538
2.6.2.7. Derivați de benzimidazol	539
2.7. <i>Medicamente antihelmintice</i>	540
2.7.1. <i>Compuși activi asupra Nematodelor</i>	543
2.7.2. <i>Compuși activi asupra Cestodelor</i>	557
2.7.3. <i>Compuși activi asupra Trematodelor</i>	561
2.8. <i>Medicamente cu acțiune antivirală</i>	567
2.8.1. <i>Medicamente antivirale mai importante</i>	572
2.8.2. <i>Vaccinuri virale</i>	582
2.8.3. <i>Alte substanțe cu acțiune antivirală</i>	583
2.9. <i>Substanțe cu acțiune citostatică</i>	588
2.9.1. <i>Generalități</i>	588

2.9.2. Medicamente alchilante	603
2.9.2.1. Derivați ai 2-cloretilaminei	611
2.9.2.2. Epoxizi	630
2.9.2.3. Derivați de etilenimină	631
2.9.2.4. Esteri ai acidului metansulfonic	637
2.9.2.5. Derivați ai metilhidrazinei	639
2.9.2.6. Derivați de N-alchil-N-nitrozouree	641
2.9.2.7. Triazene	654
2.9.3. Antimetaboliți	658
2.9.3.1. Antagoniști cu nucleu pteridinic	659
2.9.3.2. Antagoniști cu nucleu purinic	664
2.9.3.3. Antagoniști cu nucleu pirimidinic	667
2.9.4. Produse citostatice naturale, alte substanțe de sinteză și de semisinteză	675
2.9.4.1. Citostatice din plante	675
2.9.4.2. Antibiotice cu acțiune citostatică	684
2.9.4.3. Hormoni	704
2.9.4.3.1. Hormoni steroizi sexuali	704
2.9.4.3.1.1. Hormoni androgeni	705
2.9.4.3.1.2. Hormoni estrogeni	709
2.9.4.3.1.3. Hormoni progestogeni	723
2.9.4.3.1.4. Hormoni corticosteroizi	727
2.9.4.4. Alte produse	743
2.9.4.4.1. Derivați de antimoniu	743
2.9.4.4.2. Derivați ai glioxalului	744
2.9.4.4.3. Derivat al D.D.T.-ului	745
2.9.4.4.4. Derivați de uree	745
2.9.4.4.5. Derivați de ftalanilide	746
2.9.4.4.6. Acid micofenolic	747
2.9.4.4.7. Derivați de piperazină	747
2.9.4.4.8. Enzime	748
2.9.4.4.9. Combinații coordinative cu acțiune anticanceroasă	750
Antibiotice — forme farmaceutice	758
Index	770

CONTENTS

<i>Forward</i>	13
1. ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	17
1.1. Antiseptics for external use	17
1.1.1. <i>Halogens</i>	19
1.1.2. <i>Peroxydes and other oxidant compounds</i>	31
1.1.3. <i>Boron combinations</i>	38
1.1.4. <i>Other metallic combinations</i>	40
1.1.4.1. <i>Mercury compounds</i>	40
1.1.4.1.1. <i>Inorganic mercury compounds</i>	41
1.1.4.1.2. <i>Organic mercury compounds</i>	44
1.1.4.2. <i>Silver compounds and colloidal compounds</i>	47
1.1.4.3. <i>Zinc combinations</i>	49
1.1.4.4. <i>Copper combinations</i>	51
1.1.5. <i>Alcohols and derivatives</i>	53
1.1.6. <i>Carbonilic derivatives</i>	59
1.1.7. <i>Phenols and their derivatives</i>	60
1.1.8. <i>Phenolic acids and esters of phenolic acids</i>	70
1.1.9. <i>Detergents</i>	75
1.1.10. <i>Dyestuffs</i>	78
1.2. Antiseptics for internal use	83
1.2.1. <i>Nitrofurane derivatives</i>	83
1.2.2. <i>Naphthiridine derivatives</i>	85
1.2.3. <i>8-Hydroxy-quinoline derivatives</i>	87
1.2.4. <i>Formaldehyde derivatives</i>	89
2. CHEMOTERAPEUTIC DRUGS	93
2.1. Baeteriostatic sulphonamides	95
2.1.1. <i>Sulphonamides with rapid absorbtion and action</i>	109
2.1.2. <i>Sulphonamides with rapid absorbtion and prolonged action</i>	123
2.1.3. <i>Sulphonamides with very slow absorbtion</i>	135
2.1.4. <i>Other sulphonamides</i>	138
2.2. Antibiotics	142
2.2.1. <i>Major antibiotics</i>	148
2.2.1.1. <i>Penicillins</i>	148
2.2.1.1.1. <i>Natural penicillins</i>	149
2.2.1.1.2. <i>Penicillins with prolonged action</i>	163
2.2.1.1.3. <i>Semisynthetic penicillins</i>	166

2.2.1.1.3.1. Penicillinase resistant penicillins	176
2.2.1.1.3.2. Acid stable penicillins	180
2.2.1.1.3.3. Broad spectrum penicillins	182
2.2.1.2. Streptomycin	196
2.2.1.3. Chloramphenicol	208
2.2.1.4. Tetracyclines	230
2.2.1.4.1. Oxytetracycline	238
2.2.1.4.2. Chlortetracycline	239
2.2.1.4.3. Tetracycline	241
2.2.1.4.4. Chemical structure of oxytetracycline, chlortetracycline and tetracycline	248
2.2.1.4.5. Rolitetracycline	273
2.2.1.4.6. Methacycline	275
2.2.1.4.7. Demethylchlortetracycline	276
2.2.1.4.8. Doxycycline	277
2.2.1.4.9. Minocycline	279
2.2.2. Other antibiotics	282
2.2.2.1. Antibiotics active especially against grampositive organisms	282
2.2.2.1.1. The macrolide group	282
2.2.2.1.2. Antibiotics of the peptolide group or synergic antibiotics	300
2.2.2.2. Antibiotics active especially against gram-negative organisms	307
2.2.2.3. Antibiotics active against gram-positive and gram-negative organisms	319
2.2.2.4. Antibiotics with polypeptidic structure	369
2.3. Drugs used in the treatment of tuberculosis and leprosy	383
2.3.1. Drugs used in the treatment of tuberculosis	383
2.3.1.1. Anti-tuberculosis drugs of the I-st category	388
2.3.1.2. Anti-tuberculosis drugs of the II-nd category	409
2.3.1.3. Anti-tuberculosis drugs of the III-rd category	420
2.3.1.4. Other anti-tuberculosis drugs	430
2.3.2. Drugs used in leprosy	440
2.4. Drugs used for treatment of protozoar diseases	452
2.4.1. Antimalarial drugs	453
2.4.1.1. Natural compounds. Alkaloids	455
2.4.1.2. Synthetic compounds	465
2.4.1.2.1. 8-Aminoquinoline derivatives	465
2.4.1.2.2. 4-Aminoquinoline derivatives	470
2.4.1.2.3. Acridine derivatives	476
2.4.1.2.4. Guanine derivatives	479
2.4.1.2.5. Pyrimidine derivatives	481
2.4.2. Antiamoebiasics	483
2.4.2.1. Alkaloids	483
2.4.2.2. 8-Hydroxyquinoline derivatives	485
2.4.2.3. Organic arsenicals	486
2.4.2.4. Other compounds	488

2.4.3. <i>Antitrychomoniasics</i>	489
2.4.3.1. Nitroimidazole derivatives	489
2.4.3.2. Antibiotics	490
2.4.3.3. Nitrothiazole derivatives	490
2.4.4. <i>Antitrypanosomic drugs</i>	491
2.4.4.1. Arsenic or antimony derivatives	492
2.4.4.2. Diamidines	494
2.4.4.3. Diazoic dyestuff	495
2.4.4.4. Derivatives of urea	497
2.4.4.5. Derivatives with quinolinic ring	498
2.4.4.6. Antibiotics	499
2.4.5. <i>Drugs against leishmaniasis</i>	500
2.4.6. <i>Drugs against coccidiosis</i>	503
2.4.6.1. Sulphonamides	503
2.4.6.2. Other products	504
2.5. <i>Antiluetic drugs</i>	508
2.5.1. <i>Penicillin therapy</i>	509
2.5.2. <i>Organo-metallic compounds used in lues</i>	512
2.5.2.1. Arsenic derivatives	512
2.5.2.2. Bismuth derivatives	516
2.5.2.3. Mercury derivatives	518
2.6. <i>Antimycotic drugs</i>	519
2.6.1. <i>Natural derivatives</i>	519
2.6.1.1. Coumarinon derivatives	520
2.6.1.2. Polienic derivatives	523
2.6.2. <i>Synthetic compounds</i>	531
2.6.2.1. Organo-metallic compounds. Halogen derivatives	531
2.6.2.2. Salicylamide compounds	532
2.6.2.3. Nitrofurane compounds	534
2.6.2.4. Compounds containing sulphur	535
2.6.2.5. Thiocarbamide compounds	537
2.6.2.6. Biguanidine compounds	538
2.6.2.7. Benzimidazole derivatives	539
2.7. <i>Antihelminthics</i>	540
2.7.1. <i>Compounds active against Nematodes</i>	543
2.7.2. <i>Compounds active against Cestodes</i>	557
2.7.3. <i>Compounds active against Trematodes</i>	561
2.8. <i>Antiviral drugs</i>	567
2.8.1. <i>Some of the more important antiviral drugs</i>	572
2.8.2. <i>Antiviral vaccines</i>	582
2.8.3. <i>Other antiviral substances</i>	583

2.9. Cytostatic drugs	588
2.9.1. Generalities	588
2.9.2. Alchylating drugs	603
2.9.2.1. 2-Chloretylamine derivatives	611
2.9.2.2. Epoxydes	630
2.9.2.3. Ethylenimine derivatives	631
2.9.2.4. Esters of methansulfonic acid	637
2.9.2.5. Methylhydrazine derivatives	639
2.9.2.6. Derivatives of N-alchyl-N-nitrosourea	641
2.9.2.7. Triazenes	654
2.9.3. Antimetabolites	658
2.9.3.1. Antagonists with pteridinic ring	659
2.9.3.2. Antagonists with purinic ring	664
2.9.3.3. Antagonists with pirimidinic ring	667
2.9.4. Natural cytostatic products, other synthetic and semisynthetic products	675
2.9.4.1. Cytostatics from plants	675
2.9.4.2. Antibiotics with cytostatic action	684
2.9.4.3. Hormones	704
2.9.4.3.1. Steroidic sex hormones	704
2.9.4.3.1.1. Androgens	705
2.9.4.3.1.2. Oestrogens	709
2.9.4.3.1.3. Progestogens	723
2.9.4.3.1.4. Adrenocortical steroids	727
2.9.4.4. Other products	743
2.9.4.4.1. Antimony derivatives	743
2.9.4.4.2. Glyoxale derivatives	744
2.9.4.4.3. D.D.T. derivatives	745
2.9.4.4.4. Urea derivatives	745
2.9.4.4.5. Phtalanilide derivatives	746
2.9.4.4.6. Mycophenolic acid	747
2.9.4.4.7. Piperazine derivatives	747
2.9.4.4.8. Enzyme compounds	748
2.9.4.4.9. Coordinative combinations with anticancerous action	750
Antibiotics — Forms pharmaceutics	758
Index	770

CUVÎNT ÎNAINTE

În literatura internațională și în cea românească, lucrările recente cu specific de Chimie farmaceutică sînt extrem de puține.

Lucrarea prezentă a fost realizată cu intenția de a completa această lipsă.

Scopul cărții de față este de a veni în ajutorul tuturor acelor care se ocupă de cunoașterea medicamentului, în special sub raportul obținerii lui, a proprietăților fizico-chimice, a activității, a întrebuințărilor, a formelor farmaceutice sub care se prezintă în mod obișnuit. De aceea, în special studenții în Farmacie și farmaciștii, cărora le este dedicată cu precădere această carte, pot găsi o parte însemnată din aspectele complexe ale medicamentului, dar și alți specialiști, medici, biologi, chimiști și ingineri chimiști, pot să se orienteze în diferitele probleme cu care ar avea tangență.

Prezenta lucrare cuprinde partea din Chimia farmaceutică care se ocupă în special cu studiul medicamentelor chimioterapice destinate ameliorării sau vindecării diferitelor afecțiuni. S-a ținut seama de progresul actual înregistrat în acest domeniu, tratînd atît medicamentele clasice, menținute în terapia actuală, cît și pe cele moderne care, prin valoarea lor terapeutică, s-au putut impune în domeniul practic; de asemenea, s-a avut în vedere Nomenclatorul Ministerului Sănătății în vigoare. În acest spirit, unele capitole considerate de mare importanță, cum ar fi cele consacrate sulfamidelor, antibioticelor, tuberculostaticelor și citostaticelor, au fost extinse în mod corespunzător.

În prezentarea acestui material, s-a luat drept criteriu obiectiv de sistematizare clasificarea farmacodinamică. Cum însă orice clasificare nu are caracter absolut, desigur că și clasificarea farmacodinamică, mai cuprinzătoare și poate mai didactică, nu s-a bucurat nici ea în mod total de acest atribut, fiind completată în interiorul marilor grupări farmacodinamice de către clasificarea chimică.

Fiind prima încercare de acest fel pe care o fac autorii s-ar putea ca aceasta să prezinte unele lipsuri sau scăpări, a căror semnalare ar fi de un real ajutor pentru remedierea lor în viitor.

În intenția autorilor a fost ca, prin apariția acestei lucrări, să se aducă o contribuție utilă, la cunoașterea medicamentului în general, cît

și în special, la cunoașterea marilor realizări ale tinerei noastre industrii naționale de medicamente, în continuă extindere. Urmînd uriașa dezvoltare a industriei chimice de bază din țara noastră, sarcină trasată de P.C.R., industria indigenă de medicamente are posibilități foarte mari de creștere în viitor și cu toată tehnologia specifică complexă, variată și foarte pretențioasă a medicamentului, se consideră că progresele înregistrate de medicamentul românesc se vor situa curînd cît mai aproape de nivelul cerințelor mondiale.

În finalizarea acestei lucrări autorii au fost ajutați de către întregul colectiv al disciplinei de Chimie farmaceutică, al Facultății de Farmacie din București, dintre care tovarășele Dr. Jana-Sofia Hociung, Șef lucrări, Dr. Ana Păun, Șef lucrări, Dr. Ileana Chiriță și tovarășul Missir Alexandru, asistenți, tovarășa Maria Neacșu, biolog, au sprijinit cu multă abnegație și interes, sub diferite forme, în special la corectarea textului și formulărilor precum și la reproducerea acestora din urmă. Autorii mulțumesc tuturor pentru efortul generos pe care l-au depus cu această ocazie.

De asemenea, mulțumirile autorilor se adresează tovarășei conferențiar Dr. Viorica Cucu, de la Facultatea de Farmacie din Cluj-Napoca, pentru sprijinul deosebit de prețios pe care l-a dat atît la coordonarea permanentă a completărilor aduse pe parcurs manuscrisului acestui vast material, cît și pentru ajutorul foarte util și generos pe care l-a dat în pregătirea lucrării pentru tipar.

La început, cuprinsul acestei cărți a fost proiectat pentru realizarea unui curs pentru studenți, avînd ca temă principală studiul medicamentelor chimioterapice. Convinși de utilitatea expunerii unui material mai extins, mai modern și mai bogat, avînd în vedere dezvoltările spectaculoase ale unor capitole ale Chimiei farmaceutice, conținutul, încetul cu încetul, s-a îmbogățit, depășind cadrul inițial. Astfel, materialul ce urma să fie o expunere strictă a medicamentelor chimioterapice, s-a completat și cu studiul medicamentelor antiseptice.

Deși lucrarea nu cuprinde întreg domeniul Chimiei farmaceutice, autorii speră să contribuie într-o oarecare măsură la documentarea generală a farmaciștilor și a tuturor celor interesați în dezvoltarea modernă a medicamentului.

AUTORII

București 1976

Partea întâia

ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE

1.1. ANTISEPTICE FOLosite EXTERN

Antisepticele sunt substanțe care acționează asupra microorganismelor, inhibându-le sau distrugându-le. Ele sunt folosite pentru a preveni și trata infecțiile. Antisepticele pot fi folosite pe pielea și pe mucoasele. Ele sunt folosite în medicina, în farmacie, în industria alimentară și în industria textilă. Antisepticele sunt folosite pentru a preveni și trata infecțiile. Ele sunt folosite în medicina, în farmacie, în industria alimentară și în industria textilă. Antisepticele sunt folosite pentru a preveni și trata infecțiile. Ele sunt folosite în medicina, în farmacie, în industria alimentară și în industria textilă.

Antisepticele sunt folosite pentru a preveni și trata infecțiile. Ele sunt folosite în medicina, în farmacie, în industria alimentară și în industria textilă. Antisepticele sunt folosite pentru a preveni și trata infecțiile. Ele sunt folosite în medicina, în farmacie, în industria alimentară și în industria textilă.

1. ANTISEPTICE ȘI DEZINFECTANTE

Compuși cu acțiune dezinfectantă sînt acele substanțe care au tendința de a distruge, prin acțiunea lor bactericidă, puternică, orice formă de viață din bacterii și ciuperci, aflate pe diferite obiecte — dușumele, pereții apartamentelor, obiecte menajere etc. — dar nu pot inhiba activitatea sporilor. Substanțelor antiseptice li se atribuie o acțiune asupra țesuturilor vii contaminate. Dealtfel, această tendință de diferențiere pare astăzi să dispară, după cum se va vedea în continuare.

După felul administrării, antisepticele se pot împărți în antiseptice folosite extern și intern.

1.1. ANTISEPTICE FOLOSITE EXTERN

Medicamentele antiseptice pentru uz extern, denumite dezinfectante, folosite pe scară largă în lupta împotriva microorganismelor, formează un grup omogen din punct de vedere farmacodinamic, dar destul de eterogen din punct de vedere chimic, înglobînd o serie întreagă de compuși aparținînd celor mai diferite grupe chimice.

Spre deosebire de medicamentele chimioterapice folosite intern, de obicei împotriva unei anumite specii bacteriene, cele folosite extern, avînd acțiune bactericidă asupra unei game foarte variate de germeni sînt utilizate și pentru dezinfectarea diverselor obiecte. Din cauza toxicității ridicate, introducerea lor în organism este periculoasă și numai unele dintre ele, cele cu toxicitate mai mică, pot fi administrate intern ca anti-infecțioase sistemice.

Unele dintre aceste substanțe sînt folosite de foarte mult timp, cu mult înaintea descoperirii microorganismelor de către Pasteur. Vechii egipteni foloseau cu totul empiric diferite dezinfectante pentru îmbalsămare a mumiilor. De asemenea, în scrierile vechi sînt citate diverse substanțe, printre care vinul, oțetul, unele uleiuri, utilizate în pansarea și vindecarea rănilor.

După descoperirea epocală a lui Pasteur, cercetările întreprinse în grupa medicamentelor antiseptice s-au înmulțit considerabil și numărul lor a crescut foarte mult, ele devenind medicamente uzuale. De multe ori erau utilizate fără discernămint, considerîndu-se că sînt lipsite de nocivitate; această concepție eronată mai dăinuie chiar și astăzi. Medicamentele antiseptice trebuie folosite cu atenție și numai atunci cînd este nevoie, pentru a nu distruge flora microbiană banală, care are un rol deosebit în menținerea unei anumite rezistențe a organismului la infec-

ții. Pulverizațiile nazale, spălăturile cu soluții antiseptice și, în general, utilizarea unui antiseptic trebuie făcută numai atunci când este prezentă o infecție și nu dintr-o teamă exagerată, frecvent întâlnită în trecut.

Pînă nu de mult se făcea o diferențiere netă între dezinfectante și antiseptice, în prima categorie fiind încadrate substanțele cu acțiune bacterică, folosite pentru distrugerea germenilor de pe diferite obiecte, încăperi etc., iar ca antiseptice substanțele, care, de cele mai multe ori, posedau o acțiune antibacteriană și erau folosite pentru sterilizarea pielii, a mucoaselor, a diferitelor cavități a rănilor etc., și care aveau o acțiune bacteriostatică.

În realitate, diferența dintre dezinfectante și antiseptice este neesențială, ea decurge numai din modul de utilizare și nu din mecanismul de acțiune sau din structura chimică a compuşilor respectivi. În plus, un medicament poate fi antiseptic sau dezinfectant, în spiritul definițiilor expuse mai sus, în funcție de condițiile în care este pus să acționeze, iar acțiunea bacterică sau bacteriostatică este de cele mai multe ori dependentă de doză sau mai bine zis de concentrație și nu numai de substanța însăși. Din aceste motive, clasificarea mai sus-menționată nu este temeinic fundamentată și termenii de antiseptic și dezinfectant sînt astăzi considerați similari.

Una din condițiile pe care trebuie să le îndeplinească aceste medicamente este aceea de a fi bine suportate de organismul viu. Fiind aplicat pe suprafața pielii, a mucoaselor sau pe suprafața țesuturilor, un bun medicament antiseptic nu trebuie să producă efecte supărătoare asupra țesuturilor sau asupra organismului întreg, chiar prin eventuala lui trecere în circulația generală. Această condiție, valabilă dealtfel pentru orice medicament chimioterapic, trebuie verificată înainte de introducerea lui în practica medicală. Oricît de evidentă ar fi acțiunea unui antiseptic asupra microorganismelor, el nu poate fi folosit dacă este iritant sau dacă are vreo altă acțiune nocivă asupra țesuturilor pe care este aplicat.

Deci la obținerea unui medicament antiseptic de valoare, trebuie să se ia în considerare atît toxicitatea asupra țesuturilor, care trebuie să fie cît mai mică, cît și acțiunea asupra microorganismelor, care trebuie să fie cît mai mare.

Determinarea toxicității se face pe culturi de diferite țesuturi sau pe țesut embrionar, care este foarte sensibil. Toxicitatea asupra microorganismelor se cercetează, in vitro, pe culturi de diverse microorganisme ca stafilococul auriu sau bacilul tific. Această determinare, relativ ușoară, nu are un caracter cantitativ din cauza unor dificultăți experimentale, care nici pînă astăzi nu au putut fi rezolvate în totalitate.

Încă la sfîrșitul secolului trecut Miquel a încercat să stabilească o metodă, care să permită o evaluare cantitativă a acțiunii antisepticelor, iar mai tîrziu, în anul 1903, Rideal și Walker [5] propun pentru aceasta o altă metodă, cunoscută sub numele de metoda „coeficientului fenolic“, care, într-o formă modificată, este foarte mult folosită și astăzi pentru evaluarea cantitativă a acțiunii antisepticelor.

Principiul metodei constă în stabilirea cantității minime de substanță în soluție, capabilă să distrugă o anumită cultură de bacili tifici, comparativ cu o soluție de fenol de o concentrație cunoscută. Raportînd concentrația substanței de determinat la concentrația fenolului se obține „coeficientul fenolic“, care permite aprecierea intensității acțiunii antiseptice.

Metoda a fost mult studiată și discutată, aducîndu-i-se unele modificări din punct de vedere practic. Dintre dezavantajele ei se pot cita: termenul de referință, fenolul, este mult mai diferit ca structură chimică față de majoritatea antisepticelor; rezultatele obținute pentru compușii insolubili în apă nu pot fi reale; acțiunea antiseptică este dependentă de unii factori ca: temperatură, pH, concentrație, natura microorganismului și chiar de organismul gazdă, pe care metoda îi neglijează.

Cu toate acestea, metoda Rideal și Walker [5] este cea mai folosită pînă în prezent pentru aprecierea cantitativă a acțiunii antiseptice a unui compus.

Mecanismul de acțiune este mai puțin lămurit cu toate străduințele depuse în acest sens. Cunoșcînd însă că metabolismul microorganismelor este foarte complex, fără îndoială că aceste substanțe își exercită acțiunea, așa cum s-a arătat, prin interferarea lor cu anumite reacții biochimice, esențiale pentru microorganism. Blocarea unui lanț enzimatic, atrage după sine suspendarea unor funcții de importanță vitală pentru microorganisme, ceea ce determină acțiunea bacteriostatică sau bactericidă. Fără îndoială că locul și punctul de atac al fiecărei substanțe este variabil, întrucît structura chimică a compușilor folosiți este foarte diferită. Cunoștințele pe care le avem astăzi sînt reduse, cu excepția anumitor grupe de antiseptice, pentru care se vor face unele precizări la capitolele respective.

Dat fiind numărul mare de medicamente, pentru o prezentare mai sistematică este necesară o clasificare a lor, cea mai avantajoasă fiind aceea care are la bază atît cunoașterea naturii chimice, cît și a proprietăților lor fizico-chimice, și a proprietăților și structurii speciei chimice respective.

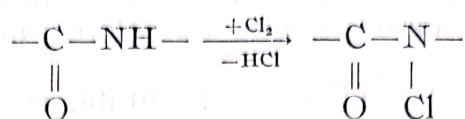
1.1.1. HALOGENI ȘI COMPUȘI HALOGENAȚI

În această grupă sînt cuprinse substanțe cu puternică acțiune antiseptică, bactericidă, folosite pe scară largă pentru sterilizarea apei, a locurilor aglomerate și mai puțin pentru dezinfecția organismului.

Faptul că se pot obține relativ ușor și în cantități industriale a contribuit la larga lor folosire în practică.

Acțiunea lor antiseptică se datorește unui dublu caracter chimic: oxidant și halogenant. Oxigenul atomic eliberat, acționează asupra structurilor sensibile la acțiunea oxidantă, în special asupra grupărilor tiolice libere ale enzimelor și ale altor grupări, producînd perturbări în funcționarea normală a organismului.

Datorită celui de al doilea caracter chimic, aceste substanțe denaturează proteinele protoplasmatiche prin halogenarea legăturilor amidice prezente în molecula lor.



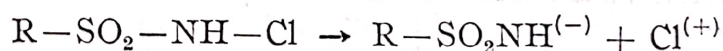
Printre substanțele care au acțiune oxidantă și halogenantă se semnalează: halogenii în stare elementară, compușii lor anorganici în care halogenii au valențe pozitive și unii compuși organici, care, în soluție, prin hidroliză, pot să elibereze halogenul la valență pozitivă.

Compușii anorganici, în care halogenul are valență pozitivă, sînt nestabili fiind endotermici, ceea ce explică în bună parte caracterul oxidant și halogenant și deci și acțiunea antiseptică.

La combinațiile în care halogenul funcționează cu valență pozitivă aceste caractere depind de electronegativitatea halogenului, care este cu atît mai mare cu cît halogenul este mai electronegativ. Deci cei mai activi compuși vor fi cei ai clorului; fluorul nu formează săruri în care să funcționeze cu valența pozitivă. Din acest motiv, precum și pentru faptul că sînt mai accesibili, se utilizează în practică numai compușii clorului cu valență pozitivă și, în special, compușii în care halogenul funcționează cu valența +1.

Dintre combinațiile organice halogenate se folosesc combinațiile clorurate, care prin hidroliză pot elibera în soluție clorul la valența +1. Pentru aceasta este necesar ca legătura covalentă între clor și restul moleculei organice să se desfacă heterolitic, deci clorul să se despartă cu un sextet de electroni (clor activ) [6].

Cînd clorul este legat direct de carbon, scindarea heterolitică de acest tip nu se poate realiza din cauza polarizării covalenței clor-carbon. (În acest caz, clorul este eliberat sub formă de Cl^-). Numai cînd clorul este legat de azot, din cauza electronegativității aproximativ egale în scara lui Pauling, scindarea heterolitică poate avea loc și deci compusul este antiseptic. În această grupă intră cloraminele:



1.1.1.1. Clorul. Gaz galben-verzui, cu miros înțepător, sufocant, mai greu decît aerul, avînd densitatea 1,57, solubil în apă (3:1), soluția saturată fiind cunoscută sub numele de apă de clor. În soluție apoasă formează hidrați, care, la răcire sub $+8^\circ$, se depun sub formă de cristale ortorombice, incolore, cu constituția $\text{Cl}_2\text{nH}_2\text{O}$ în care $n = 6, 8, 10$. Se lichefiază ușor la temperatura obișnuită și la presiunea de 6,6 atmosfere.

Pentru prepararea clorului, majoritatea procedeelor, atît de laborator, cît și cele industriale, folosesc oxidarea ionului de clorură cu oxi-

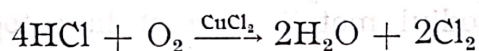
danți mai puternici decât clorul, adică oxidanți care au un potențial redox mai mare decât al sistemului



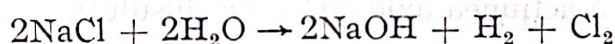
În procedeele de laborator se folosesc pentru oxidarea acidului clorhidric, cloratul de potasiu, bioxidul de mangan, hipocloriții în mediu acid sau permanganatul de potasiu, conform ecuațiilor:

1. $\text{KClO}_3 + 6\text{HCl} \rightarrow \text{KCl} + 3\text{H}_2\text{O} + 3\text{Cl}_2$
2. $\text{MnO}_2 + 4\text{HCl} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{MnCl}_4$
 $\text{MnCl}_4 \rightarrow \text{MnCl}_2 + \text{Cl}_2$
3. $\text{HClO} + \text{HCl} \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{Cl}_2$
4. $2\text{KMnO}_4 + 16\text{HCl} \rightarrow 2\text{MnCl}_2 + 2\text{KCl} + 8\text{H}_2\text{O} + 5\text{Cl}_2$

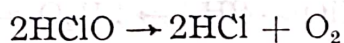
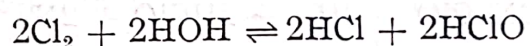
La scară industrială, oxidarea acidului clorhidric se face cu oxigen atmosferic în prezență de catalizatori, de exemplu clorura cuprică în procedeul Deacon:



Cele mai importante cantități de clor se obțin însă pe cale electrochimică. Electroliza clorurii de sodiu în soluție, folosind celula cu diafragmă, sau a clorurii de sodiu topite, conduce la obținerea clorului, a hidroxidului de sodiu și a hidrogenului în primul caz sau a clorului și a sodiului metalic în al doilea caz. Reacția totală este:



Clorul este un element electronegativ (electronegativitatea 3 în scara lui Pauling) și cu un caracter oxidant puternic. În soluție apoasă reacționează cu apa formând acid clorhidric și acid hipocloros, care se descompune la temperatură joasă cu eliberarea oxigenului atomic.



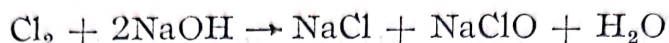
Această reacție explică caracterul oxidant puternic al clorului în soluție apoasă sau în prezența umidității.

Este folosit pentru sterilizarea apei potabile, mai ales, în centrele aglomerate, întrucât este bactericid energic, având coeficientul fenolic 150—300 [7]. Acțiunea sa antiseptică cuprinde un spectru larg, fiind activ asupra microbilor, virusurilor, protozoarelor. Este toxic, producând edem pulmonar, anoxemie și acidoză. Concentrația maximă admisă în atmosferă este de 0,001 mg/l aer.

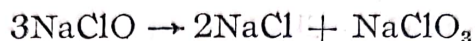
În afară de folosirea ca antiseptic, clorul are importante utilizări în industria chimică la prepararea acidului clorhidric, a hipocloriților, a derivaților clorurați organici, a materiilor plastice etc.

1.1.1.2. **Hipocloritul de sodiu.** În stare cristalină se găsește numai sub formă de hidrați, dintre care cei mai stabili sînt penta și hexahidratul, compuși alb-gălbui, cu miros puternic de clor, puțin stabili, descompunîndu-se ușor; sînt solubili în apă.

Se obțin pe cale industrială prin barbotarea clorului gazos într-o soluție de hidroxid de sodiu 30%, operația executîndu-se în rezervoare de beton, prevăzute cu serpentine pentru răcire:



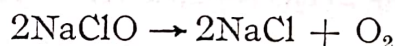
Temperatura amestecului de reacție nu trebuie să depășească 25° pentru a evita disproporționarea hipocloritului în clorat:



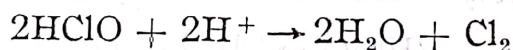
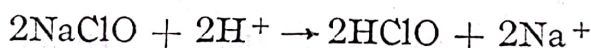
Procedeul cel mai folosit în industrie este cel electrochimic, care constă în electroliza unei soluții de clorură de sodiu în celule speciale, fără diafragmă și prevăzute cu serpentine pentru răcire, în scopul de a preveni reacția de disproporționare. Procedeul electrochimic are la bază reacția dintre clorul gazos degajat la anod și hidroxidul de sodiu rezultat prin reacția dintre sodiul metalic format la catod și apa din baia de electroliză.

Soluțiile diluate obținute prin procedeul electrochimic se concentrează în vid, la 60°, hipocloritul de sodiu depunîndu-se sub formă de hidrați cristalini. În soluție, aceștia sînt cu atît mai stabili cu cît soluția este mai diluată.

Sub influența luminii se descompune cu eliberare de oxigen atomic, reacție care explică acțiunea oxidantă a produsului:



Sub influența acizilor, hipocloritul de sodiu eliberează clorul elementar. Inițial este eliberat acidul hipocloros ($K_{a1}=3 \cdot 10^{-8}$), care mai departe, la pH acid, pune în libertate clorul:



Reacțiile precedente explică acțiunea clorurantă a produsului.

Cantitatea de clor eliberată în mediu acid și dozată iodometric reprezintă „clorul activ“, mărime care exprimă calitatea substanței.

Farmacopeea Română ed. a VII-a prevedea soluția de hipoclorit de sodiu (soluție Dakin) care trebuie să conțină între 0,43—0,51 g clor activ %. Se obține prin reacția dintre clorura de var, carbonatul neutru și carbonatul acid de sodiu.

Are caracter acid, datorită acidului hipocloros eliberat, care creează astfel un pH 6, necesar unei bune acțiuni.

Hipocloritul de sodiu este folosit sub formă de soluții diluate, pentru dezinfectia plăgilor, fiind un bactericid puternic. Are o ușoară ac-



țiune iritantă asupra țesuturilor, lizează țesutul necrozat și cheagurile sanguine, curățind plăgile [7].

În industrie se folosește ca decolorant și clorurant.

1.1.1.3. Clorura de var, var cloros. Compus neomogen din punct de vedere chimic; se admite că este un amestec de hipoclorit de calciu și cantități mici de clorură de calciu [8]. Această ipoteză este infirmată de faptul că sub acțiunea bioxidului de carbon se eliberează întreaga cantitate de clor din produs și alcoolul etilic nu extrage clorura de calciu, cum ar fi normal, dacă produsul ar fi un amestec. Formula care corespunde mai bine reacțiilor chimice este CaOCl_2 .

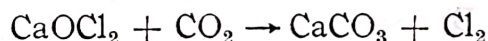
Clorura de var este un produs solid, alb sau alb-cenușiu, cu gust arzător și miros puternic de clor. Conține 25—35% clor activ. Produsul tehnic este parțial solubil în apă. Este higroscopic și sub influența luminii se descompune.

Metoda de preparare este similară cu cea arătată la hipocloritul de sodiu, adică se barbotează clor gazos într-o suspensie apoasă de hidroxid de calciu, răcindu-se amestecul de reacție pentru evitarea disproporționării:



Metoda industrială constă în trecerea clorului gazos peste var granulat.

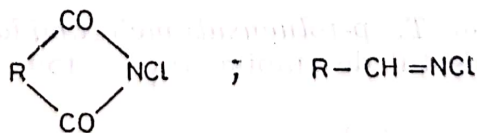
Are acțiune oxidantă și clorurantă evidentă, în special în mediu acid. Se descompune chiar sub acțiunea bioxidului de carbon, eliberând clorul gazos:



Această reacție explică mirosul puternic de clor al produsului.

Este folosită ca dezinfectant al locurilor aglomerate, al excrețiilor etc. Nu se folosește ca antiseptic al pielii, mucoaselor sau rănilor, întrucât are o puternică acțiune iritantă, chiar în soluții diluate.

1.1.1.4. Cloraminele. În această grupă, studiată și sintetizată de Dakin [9], sînt cuprinși derivații unor compuși organici azotați, cum sînt aminele, amidele, sulfonamidele, imidele și iminele, clorurate la azot. Clorul poate înlocui un singur atom de hidrogen, obținîndu-se monocloraminele:

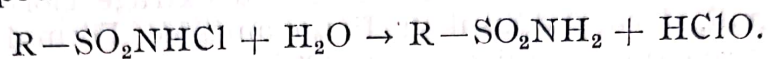


sau ambii atomi de hidrogen, cînd se obțin dicloraminele, $\text{R-SO}_2\text{--NCl}_2$.

Datorită introducerii în moleculă a atomului de clor, cu caracter electronegativ și deci cu efect $-I$, precum și datorită prezenței grupă-

rilor atrăgătoare de electroni ($-\text{CO}$ și $-\text{SO}_2$) la derivații clorurați ai amidelor, imidelor și sulfonamidelor, se creează un deficit de electroni în jurul azotului, ceea ce face ca hidrogenul să devină labil. Din acest motiv poate fi înlocuit cu metale alcaline, ceea ce permite ca, în practică, să se utilizeze și sărurile de sodiu, care au avantajul solubilității lor în apă.

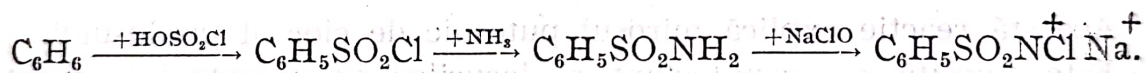
În soluție apoasă, cloraminele hidrolizează cu formare de acid hipocloros sau hipoclorit alcalin, responsabili de acțiunea antiseptică.



Deoarece reacția de hidroliză nu este instantanee, ci are loc în timp, acțiunea antiseptică este mai prelungită decât în cazul hipocloriților. Pentru aceleași considerente, cloraminele nu sînt atît de iritante ca hipocloriții în soluție. De remarcat că în această reacție de hidroliză, desfacerea covalenței azot—clor se face printr-o scindare heterolitică, ambii electroni ai covalenței rămînînd la azot, în timp ce clorul se desparte cu un sextet de electroni sub forma ionului Cl^+ , acesta, fiind ionul activ, așa cum s-a mai arătat.

1.1.1.4.1. *Cloramina B*, *Chloraminum B*, *benzensulfoncloramidă*. Se folosește sarea de sodiu, pulbere cristalină, albă sau ușor gălbuie, cu gust neplăcut și miros puternic de clor. Greu solubilă în apă, solubilă în alcool, practic insolubilă în eter și cloroform. Produsul oficial este cristalizat cu 1,5 molecule de apă și conține 25—29% clor activ.

Pentru preparare se pornește de la benzen care se clorosulfonează obținîndu-se clorura acidului benzensulfonic. Aceasta, prin tratare cu amoniac, trece în benzensulfonamidă, apoi, prin clorurare cu hipoclorit de sodiu, în cloramina B:



Soluțiile apoase au reacție alcalină datorită hidrolizei.

Avînd un potențial redox mare, oxidează, în mediu acid, ionul de iodură la iod elementar; reacția servește atît la identificarea produsului, cît și la determinarea cantitativă a clorului activ.

Are un caracter oxidant asemănător hipocloriților și este folosită, în soluții 1%, pentru spălarea rănilor, mucoaselor etc., iar în soluții mai concentrate pentru dezinfecția obiectelor, veselei etc.; de asemenea se utilizează pentru dezinfecția apei.

Trebuie conservată ferită de lumină și umezeală, pentru a se evita descompunerea.

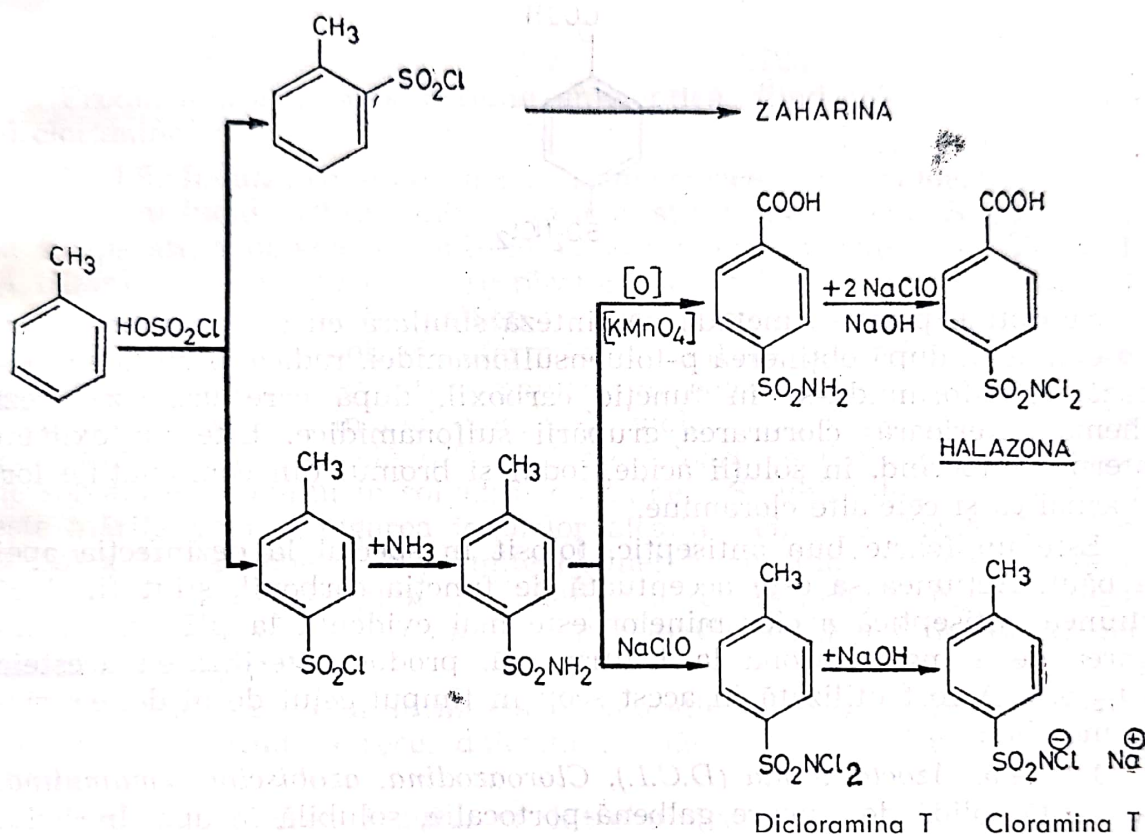
1.1.1.4.2. *Cloramina T*, *p-toluensulfoncloramida*. Pulvere albă, solubilă în apă (1 : 10), destul de stabilă. P.t. = 150°. Produsul tehnic conține 13% clor activ.

Se obține printr-o metodă asemănătoare cu cea descrisă la cloramina B, cu singura deosebire că materia primă este toluenul.

În prima fază se obține o- și p-toluensulfoclorura, randamentele în cei doi produși variînd după condițiile de reacție. Astfel, dacă se lu-

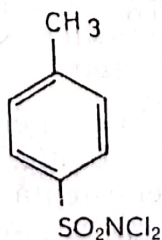
crează la o temperatură scăzută, între -5° și $+3^{\circ}$, se obține în cantitate mare izomerul orto, în timp ce la o temperatură superioară se formează o cantitate mai mare de izomer para. Separarea celor doi izomeri se face ușor, turnându-se amestecul de reacție peste gheață când cristalizează produsul para, care se filtrează la rece. Izomerul para servește la prepararea cloraminei și halazonei, iar cel orto la prepararea zaharinei.

După obținerea p-toluensulfoclorurei prepararea se continuă ca și în cazul cloraminei B.



Cloramina T are însușiri identice cu ale cloraminei B, fiind un bun antiseptic, dar inferior compusului precedent, prezentînd însă avantajul de a fi mai solubilă în apă.

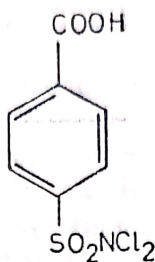
1.1.1.4.3. Dicloramina T, p-toluensulfondicloramida. Pulbere albă, foarte greu solubilă în apă, P.t. = 83° . Produsul conține 28—30% clor activ.



Se obține prin schema de reacție de mai sus.

Posedă proprietățile chimice generale ale cloraminelor. Bun antiseptic, cu o utilizare mai restrinsă datorită insolubilității sale în apă. Soluțiile sale în hidrocarburi sînt folosite uneori ca antiseptice.

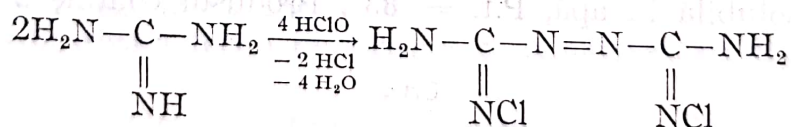
1.1.1.4.4. *Halazona, acid p-(N,N diclorosulfamil) benzoic*. Substanță cristalină, cu miros puternic de clor, greu solubilă în apă, P.t. = 203°. Sarea de sodiu este solubilă în apă. Produsul tehnic conține 24—26% clor activ.



Se obține printr-o metodă de sinteză similară cu a cloraminei T, cu deosebirea că după obținerea p-toluensulfonamidei, radicalul metil se oxidează, transformîndu-se în funcție carboxil, după care urmează (vezi schema anterioară) clorurarea grupării sulfonamidice. Este un oxidant puternic, eliberînd, în soluții acide, iodul și bromul din combinațiile lor, întocmai ca și celelalte cloramine.

Este un foarte bun antiseptic, folosit în special la dezinfecția apei de băut. Acțiunea sa este accentuată de funcția carboxil, știut fiind că acțiunea antiseptică a cloraminelor este mai evidentă la pH acid. Adăugarea de 4 mg halazonă la 1 litru apă, produce sterilizarea acesteia în 1/2 oră. A fost utilizată în acest scop în timpul celui de al doilea război mondial.

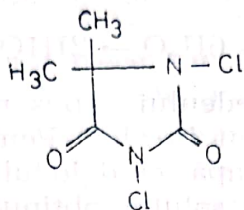
1.1.1.4.5. *Azocloramida (D.C.I.), Cloroazodina, azobisclorformamidină*. Substanță solidă de culoare galbenă-portocalie, solubilă în apă. Încălzită la 155° se descompune cu explozie. Produsul tehnic conține 37—39% clor activ [7]. Se obține dintr-o sare de guanidină, prin tratare cu acid hipocloros, în soluție tamponată cu acetat de sodiu, la 0°. Hipocloritul acționează mai întîi ca oxidant și apoi drept clorurant [10]:



Proprietățile chimice ale azocloramidei sînt asemănătoare cloraminelor, datorită clorului activ eliberat în soluție. Hidrolizează foarte lent, avînd o acțiune mai puternică și mai persistentă decît cloraminele.

Este utilizată în soluții apoase ca antiseptic, pentru spălarea rănilor și pentru asepsia mucoaselor, în special, vezicale și uretrale.

1.1.1.4.6. *Dactinul*, 1,3-diclor-5,5-dimetilhidantoina. Produs solid de culoare albă, solubil în apă, obținut prin clorurarea, în soluție apoasă a 5,5-dimetilhidantoiniei [11]:



Produsul are o bună acțiune antiseptică, fiind folosit ca înlocuitor al cloraminelor.

1.1.1.5. **Iodul.** Cristale mari romboedrice, de culoare violaceo-cenușie, cu luciu metalic, miros caracteristic și persistent. Sublimă chiar la temperatura obișnuită, emițind vapori violeti, foarte grei ($D = 8,7$) și iritanți pentru mucoasele respiratorii. Solubilitatea în apă este mică formând soluții colorate în galben — apa de iod —. Este foarte solubil în solvenți organici: alcool, cloroform, eter, sulfură de carbon, benzen etc. Soluțiile de iod în solvenții organici sînt colorate în brun, atunci cînd solventul are oxigen în moleculă, și în violet, cînd solventul nu are oxigen în moleculă. Această diferență de culoare se datorește unei reacții de solvatare a iodului în solvenții cu oxigen. Solubilitatea iodului în apă este mărită prin adăugarea iodurilor alcaline, cînd se formează anionul complex I_3^- , reacție care permite obținerea soluțiilor de iod apoase sau alcoolice. În ionul complex I_3^- , iodul și ionul de iodură sînt slab legate, iodul putînd fi extras cu un solvent potrivit, iar ionul de iodură dînd reacțiile sale specifice.

Cu amidonul iodul formează o colorație albastră care dispăre la $70-80^\circ$, reapărînd la rece, datorită formării unei combinații de incluziune.

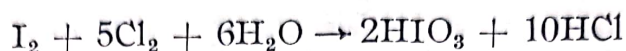
Pentru obținerea iodului se întrebuintează fie algele marine bogate în iod, fie apele rezultate de la prelucrarea salpetrului de Chile, fie apele de sondă.

Procedeul cel mai vechi de obținere a iodului este din cenușa algelor marine, în special din genul *Fucus* și *Laminaria*, denumite „varech” în care s-a descoperit iodul (Courtois, 1811).

Algele marine, colectate și uscate la soare, sînt arse în cuptoare speciale, iar cenușa obținută, care conține circa 0,2% iod, este extrasă cu apă; soluția obținută se concentrează și după eliminarea sărurilor ($NaCl$, K_2SO_4 , KCl), iodul este pus în libertate din iodurile prezente, cu ajutorul oxidanților cu un potențial redox mai mare decît al sistemului: $I + 2e \rightleftharpoons 2I^-$ ($E = 0,54$ V). Se folosește de obicei clorul sau bioxidul de mangan în mediu de acid sulfuric:

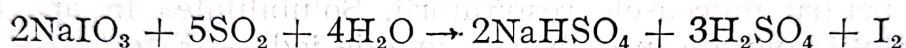


Atunci cînd pentru această deplasare se folosește clorul, este absolut necesar să se calculeze stoechiometric cantitatea introdusă, pentru a se evita reacția secundară de oxido-reducere între cei doi halogeni, care duce la formarea acidului iodic și deci la scăderea randamentului:

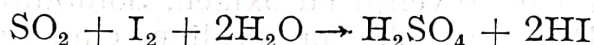


O modificare adusă procedeului expus mai sus constă în valorificarea alginei, polizaharid prezent în alge. Pentru aceasta, algele sînt spălate, în anumite condiții, cu apă, cînd iodul trece în soluție apoasă sub formă de iodură de potasiu, soluția obținută este evaporată la sec și reziduul prelucrat ca și cenușa [12].

O altă sursă importantă pentru extracția iodului o constituie apele reziduale de la cristalizarea azotatului de sodiu, în care iodul se găsește sub formă de iodat și iodură de sodiu, în cantitate de 1 g la litru. Aceste ape sînt concentrate, iar iodul este pus în libertate cu ajutorul unui reducător: sulfat de sodiu sau, cel mai frecvent, bioxid de sulf.

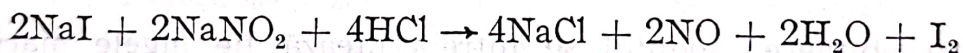


Se folosește bioxid de sulf în cantitate calculată stoechiometric pentru a evita reacția secundară de oxido-reducere între iodul eliberat și bioxidul de sulf în exces, ceea ce ar produce o micșorare a randamentelor:

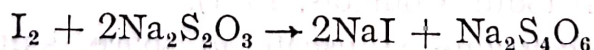


În apele de sondă, iodul se găsește sub formă de ioduri, în cantități variabile, cuprinse între 7—46 g/m³.

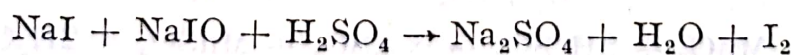
Unul din procedee se bazează pe oxidarea ionului de iodură urmată de izolarea iodului prin adsorbție sau prin extracție cu solvenți organici. Se folosesc ca oxidanți: clorul gazos, hipocloritul de sodiu sau azotitul de sodiu:



Iodul pus în libertate se extrage, din soluția apoasă diluată, fie cu solvenți organici nemiscibili cu apa, cel mai frecvent folosindu-se fracțiuni ușoare de la distilarea petrolului, fie se adsoarbe pe cărbune activ și se eluează cu o soluție de tiosulfat de sodiu sau de hidroxid de sodiu:



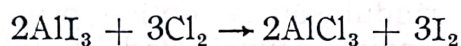
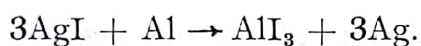
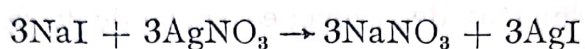
Din eluatele obținute ce au o concentrație destul de mare în iod, acesta este separat prin oxidarea ionului de iodură cu un oxidant cum ar fi clorul sau bicromatul de potasiu în mediu acid sau prin simplă acidulare, cînd reacția de oxido-reducere are loc între hipioditul de sodiu format și iodura de sodiu:



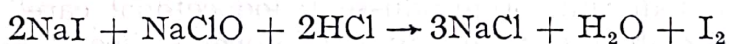
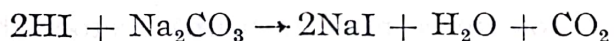
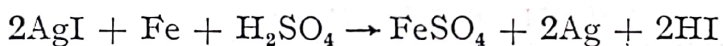
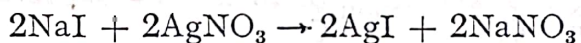
Alte procedee se bazează pe precipitarea ionului de iodură sub formă de iodură cuproasă [13] sau sub formă de iodură de argint.

Prima metodă prevede concentrarea convenabilă a apelor de sondă și apoi electroliza acestora folosind anodi de cupru. Iodura cuproasă separată este tratată cu sulfură de sodiu, când cuprul precipită sub formă de sulfură de cupru, iar iodul trece sub formă de iodură de sodiu. Din soluția concentrată de iodură de sodiu, iodul este eliberat cu clor gazos.

În metoda a doua, iodul este precipitat sub formă de iodură de argint care este descompusă cu pulbere de aluminiu, acesta avînd un caracter electropozitiv mai mare decît argintul. Din iodura de aluminiu, iodul este eliberat cu clor gazos, iar argintul metalic obținut se dizolvă în acid azotic, pentru a fi reintrodus în reacție:

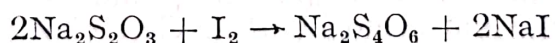
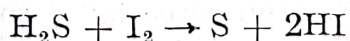
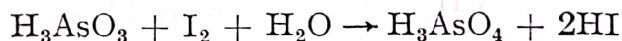


C. N. Ionescu a elaborat un alt procedeu pentru descompunerea iodurii de argint. Aceasta este redusă cu hidrogen în stare născîndă, obținut în reacția dintre fier și acidul sulfuric, iar acidul iodhidric rezultat, este fixat de o soluție de carbonat de sodiu. Din soluția de iodură de sodiu rezultată, iodul este deplasat cu o soluție de hipoclorit de sodiu în mediu acid. Argintul se recuperează fiind transformat în azotat de argint, folosit din nou în faza de precipitare:



Indiferent de procedeul folosit la preparare, iodul se purifică prin sublimare.

În stare elementară este un oxidant slab ($E_0 = 0,54 \text{ v}$) luînd parte la o serie de reacții redox:



Ultima reacție este foarte importantă întrucît servește la determinarea cantitativă a iodului și este reacția care stă la baza iodometriei.

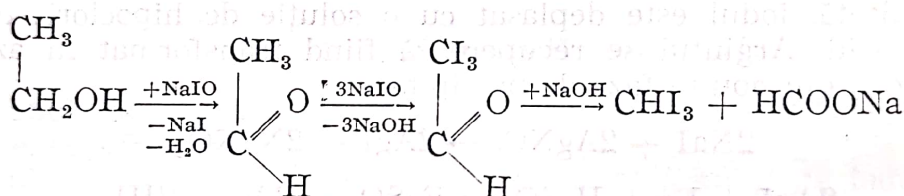
Iodul este un antiseptic foarte valoros [14—16], avînd o puternică acțiune germicidă. Are un spectru larg de acțiune, majoritatea germenilor fiind sensibili la acțiunea lui. O soluție alcoolică 5% aplicată pe piele produce dezinfecție în timp de un minut. Are și o bună acțiune

antifungică [17], amoebicidă și antivirotică. Se folosește ca antiseptic extern în soluții apoase și alcoolice preparate cu iodură de potasiu, soluții glicerinate etc., precum și în unguente.

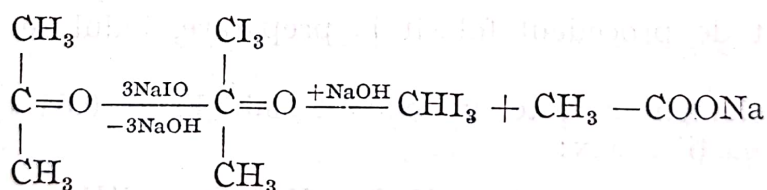
Iodul se folosește și intern, în prezent mai puțin ca în trecut, pentru tratamentul disfuncțiilor tiroidiene, aterosclerozei și reumatismului. Se consideră că ar produce o resorbție a depozitelor patologice din diverse țesuturi, reducând astfel și inflamația locală, dar această acțiune este contestată de mulți clinicieni.

1.1.1.5.1. *Iodoformul, triiodmetan*. Pulbere cristalină, de culoare galbenă, cu miros caracteristic pătrunzător, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool, eter, sulfură de carbon, cloroform. Este un compus puțin stabil, descompunându-se ușor, mai cu seamă sub influența luminii. Soluțiile de iodoform sînt de asemenea sensibile la acțiunea oxigenului, în prezența luminii.

Iodoformul se obține din alcool sau acetonă prin tratare cu hipiodit de sodiu, care la rîndul său se obține prin dizolvarea iodului în soluție de hidroxid de sodiu. Atunci cînd se folosește alcoolul etilic, hipioditul acționează mai întîi ca oxidant, conducînd la acetaldehidă, apoi ca iodurant, obținîndu-se triiodacetalhida, care este instabilă în mediu alcalin; prin scindare haloformă, se formează iodoform și formiat de sodiu:

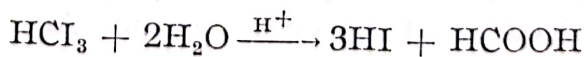


Atunci cînd se folosește ca materie primă acetona, hipioditul acționează numai ca iodurant, obținîndu-se triiodacetona, care, în mediu alcalin, se scindează haloform, formînd iodoform și acetat de sodiu:



Un alt procedeu pentru prepararea iodoformului constă în electroliza unei soluții diluate de iodură de potasiu și hidroxid de potasiu în prezența alcoolului etilic sau acetonei. Prin electroliză se eliberează iodul, care, în mediu alcalin, disproporționează, formînd hipiodit și acesta acționează asupra alcoolului sau acetonei, conducînd la iodoform, așa cum a fost arătat mai sus.

Prin hidroliză în cataliză acidă, iodoformul formează acid iodhidric și acid formic:



Dacă această hidroliză are loc în prezența azotatului de argint, precipită cantitativ iodura de argint și reacția servește la dozare.

Prin încălzire, în prezența hidroxidului de potasiu alcoolic, iodoformul formează iodură de potasiu și formiatul respectiv:



Iodoformul are o bună acțiune antiseptică, mai ales atunci când este aplicat pe mucoase sau răni deschise. În aceste condiții pune în libertate în mod lent iodul care își exercită acțiunea bactericidă. Aplicat direct pe piele are acțiune antiseptică mai slabă, întrucât se descompune mai greu. Este folosit sub formă de pulbere sau soluții în solvenți organici. De asemeni intră în compoziția unor preparate antiseptice, cum este pasta iodoformată, folosite în stomatologie. Are dezavantajul mirosului său neplăcut, pătrunzător și persistent.

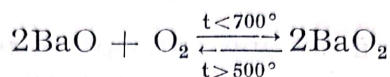
1.1.2. PEROXIZI ȘI ALȚI COMPUȘI OXIDANȚI

Peroxizii și compușii care în contact cu țesuturile eliberează oxigen în stare atomică, au o bună acțiune antiseptică, fiind larg folosiți în terapeutică. Ei sînt bine suportați de țesuturi, neiritanți și netoxici. Acțiunea se îndreaptă asupra structurilor sensibile la oxigen, în special asupra grupărilor tiolice libere, blocînd astfel o serie de procese metabolice esențiale ale microorganismelor.

1.1.2.1. Peroxidul de hidrogen, apa oxigenată. Lichid cu aspect siropos, incolor atunci când este privit în strat subțire, colorat în albastru în strat mai gros, cu miros caracteristic, asemănător cu cel al ozonului. Se solidifică la $-0,89^\circ$ formînd o masă solidă cu densitate 1,64. Cu apa formează un hidrat, cu punct de topire -51° . Avînd tensiunea de vapori mai mică decît apa, punctul de fierbere este mai ridicat, $69^\circ,7/28$ mmHg și $150^\circ,2/760$ mmHg, prin determinare indirectă, deoarece la 90° peroxidul de hidrogen începe să se descompună. Avînd constanta dielectrică (93,7) mai mare decît a apei (80,4), peroxidul de hidrogen are o bună putere de dizolvare și ionizare. Tensiunea superficială este mare 80,4 dine/cm. întocmai ca și la apă, iar indicele de refracție la 25° este 1,4067 [20]. Aceste constante fizice ridicate indică o asociație a moleculelor de peroxid de hidrogen, ca și în cazul apei. Gradul de asociație este influențat de concentrația soluțiilor și de temperatură. Sub 21° , asociația moleculară este mai mare la apă, iar la o temperatură superioară este mai ridicată la peroxidul de hidrogen. Apa oxigenată apare spontan în toate reacțiile în care se eliberează hidrogen atomic: arderea hidrogenului în oxigen, electroliza soluțiilor diluate de acid sulfuric etc. De asemenea se formează, sub acțiunea descărcărilor electrice, într-un amestec de 3 volume oxigen și 97 volume hidrogen precum și în procesele de oxidare biologică sub acțiunea oxidazelor.

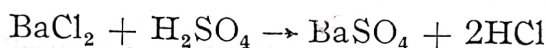
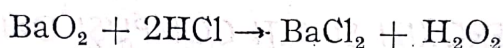
Peroxidul de hidrogen se poate obține prin mai multe procedee dintre care unele sînt industriale.

Astfel, se poate prepara din peroxizi prin tratare cu acizi. Cel mai vechi procedeu este procedeul Thénard care are la bază reacția dintre peroxidul de bariu și acidul sulfuric. Peroxidul de bariu se obține prin încălzirea oxidului de bariu, în cuptoare rotative, între 500—700°, în prezența aerului uscat și lipsit de bioxid de carbon.



Sulfatul de bariu, rezultat în urma reacției dintre acidul sulfuric și peroxidul de bariu, se separă prin filtrare, iar soluția diluată de peroxid de hidrogen obținută se concentrează în vid.

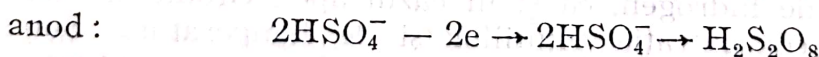
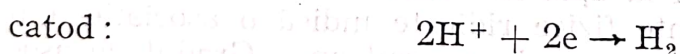
Reacția dintre acidul sulfuric și peroxidul de bariu nu este totală; pentru a deveni cantitativă se adaugă puțin acid clorhidric care favorizează reacția:



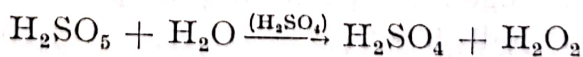
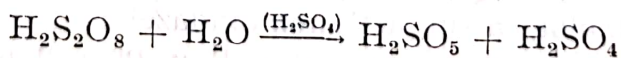
În locul acidului clorhidric se poate folosi acidul fosforic; în acest caz se obține sulfatul de bariu, fin divizat, care poate fi folosit în scopuri medicale.

Procedeele electrochimice sînt cele mai frecvent folosite în practica industrială. Problema cea mai dificilă este obținerea compușilor peroxidici, peroxosăruri sau peroxoacizi, care apoi prin hidroliză conduc la peroxidul de hidrogen.

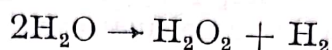
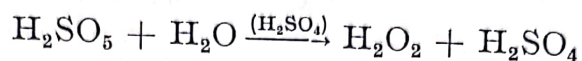
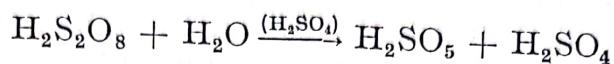
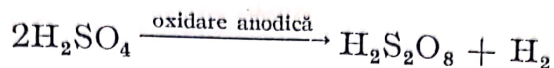
Procedeul cel mai vechi constă în hidroliza acidului peroxodisulfuric, cunoscut sub denumirea de procedeul Weissenstein [20]. Prima fază constă în obținerea acidului peroxodisulfuric prin oxidarea anodică a acidului sulfuric de densitate 1,3—1,45, care corespunde unei concentrații de aproximativ 50% acid sulfuric, folosind electrozi de platină. La această concentrație, disocierea acidului sulfuric este limitată în majoritate la prima treaptă de disociere. Ionii sulfat acid sînt oxidați la radicali liberi, iar aceștia se stabilizează formînd acidul peroxodisulfuric:



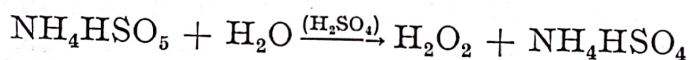
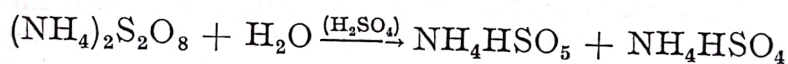
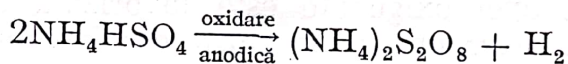
A doua fază a procedurii este hidroliza, care se realizează în prezența acidului sulfuric și a căldurii, ea avînd loc în cea mai mare parte la distilarea peroxidului de hidrogen format. Hidroliza decurge în trepte, obținîndu-se inițial acidul peroxomonosulfuric (acidul lui Caro), apoi prin hidroliza acestuia, acid sulfuric și apă oxigenată.



Totalizînd reacțiile anterioare se poate observa că acest procedeu ca și celelalte procedee electrochimice sînt ciclice și deci foarte avantajoase. Teoretic se consumă numai apă și curent electric.



În procedeul Löwenstein—Riedel se folosește în locul acidului peroxosulfuric, persulfatul de amoniu obținut prin oxidarea anodică a ionului sulfat acid din sulfatul acid de amoniu. Reacțiile care au loc sînt similare:



Procedeul Pietsch—Adolph constă în hidroliza persulfatului de potasiu.

Procedeele care au la bază autooxidarea unor substanțe organice ușor oxidabile [21] sînt avantajoase prin aceea că, fiind procedee ciclice, au un consum mic de materii prime, teoretic consumîndu-se numai hidrogen. Principiul acestor metode constă în folosirea unor substanțe organice, care, sub acțiunea oxigenului atmosferic, se oxidează ușor cu eliberare de apă oxigenată. Forma oxidată este apoi redusă cu hidrogen în prezența de nichel Raney sau paladiu, după care este reintrodusă în reacție. Se folosesc hidrazobenzenul [21] și dihidroalchilanthrachinonele [22], care, sub acțiunea oxigenului din aer introdus în soluția care le conține, se oxidează la azobenzen, respectiv la alchilanthrachinone, eliberîndu-se în același timp peroxid de hidrogen. Formele oxidate sînt reduse apoi și procesul este reluat.

Problema cea mai dificilă a acestor procedee este găsirea unui solvent adecvat, care trebuie să îndeplinească o serie de condiții, anume: să fie puțin volatil, să fie nemiscibil cu apa, să aibă un coeficient de repartiție avantajos al apei oxigenate între acest solvent și apă, întrucît extracția peroxidului de hidrogen se face cu apă, să fie un bun solvent atît pentru forma redusă cît și pentru cea oxidată a substanței organice folosite, să aibă stabilitate chimică [20] etc. În procedeul cu alchilanthrachinone, solventul mai frecvent folosit este format dintr-un amestec de benzen și un alcool alifatic secundar ($\text{C}_7\text{—C}_{11}$) care îndeplinește în bună parte condițiile arătate mai sus.

Comparativ cu metodele electrochimice, aceste procedee sînt mai laborioase și au un număr mai mare de faze; pe de altă parte izolarea și purificarea apei oxigenate obținute se face mai greu.

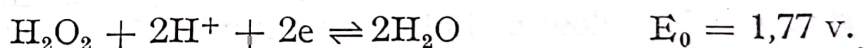
Indiferent de procedeul folosit, în final se obține o soluție diluată, care se concentrează în vid; metoda este posibilă datorită diferenței dintre tensiunea de vapori a apei și a apei oxigenate.

Peroxidul de hidrogen este un compus nestabil. Reacția de descompunere este influențată de o serie de factori între care cei mai importanți sînt: temperatura, concentrația soluțiilor, prezența de catalizatori, lumina etc. Stabilitatea maximă este favorizată de o temperatură scăzută. Cu cît temperatura crește, reacția de descompunere este mai rapidă. Lumina este un factor care ușurează descompunerea. Peroxidul de hidrogen în stare pură este foarte puțin stabil, descompunîndu-se cu explozie la mici zguduituri sau sub influența prafului din atmosferă. Soluțiile apoase mai concentrate sînt mai stabile decît soluțiile diluate, deoarece se formează în mai mare măsură asociații moleculare, care favorizează stabilitatea.

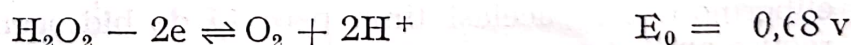
Descompunerea apei oxigenate este favorizată de prezența catalizatorilor. În sistem eterogen, catalizatorii de descompunere sînt metalele în particule foarte fine, particule de praf, combinații ale metalelor în stare coloidală, substanțele tensioactive etc. În general, descompunerea este cu atît mai accentuată cu cît catalizatorul este mai fin dispersat. În sistem omogen catalizatorii principali sînt: ionii de hidroxid, ionii metalelor grele și în special unii fermenți din grupul catalazelor, prezenți în toate țesuturile animale și vegetale [20, 23]. Sub influența acestor catalaze din țesuturi, apa oxigenată se descompune, eliberînd oxigen atomic, responsabil de acțiunea antiseptică a produsului.

Din punct de vedere chimic, apa oxigenată se comportă atît ca oxidant cît și ca reducător, în funcție de condiții și de partenerul de reacție.

Reacțiile de oxidare, care au loc, de obicei la pH acid, decurg după următoarea schemă:



Reacțiile de reducere au loc după următoarea ecuație:



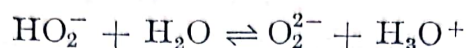
Aceste două potențiale sînt simetrice față de potențialul sistemului, care conduce la formarea apei din gazul tonant:



Atunci cînd un sistem are un potențial mai mic decît 1,23 v., va fi oxidat de către apa oxigenată, iar cînd un sistem are un potențial mai mare decît această valoare, va fi redus de către apa oxigenată. Este de menționat că aceste potențiale sînt determinate în condiții standard și deci valorile indicate sînt valabile numai atunci cînd sînt respectate aceste condiții. În special pH-ul mediului și concentrația în apă oxige-

nată influențează aceste valori și odată cu aceasta și reacțiile de oxido-reducere ale apei oxigenate.

În soluția apoasă, apa oxigenată disociază, comportându-se ca un acid slab ($K_{a1} = 1,5 \cdot 10^{-12}$), conform schemei:



Datorită caracterului acid, apa oxigenată poate forma săruri denumite hidroperoxizi, de tipul $\text{Me}^{(I)}\text{OOH}$ sau peroxizi de tipul $\text{Me}_2^{(I)}\text{O}_2$.

Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede două monografii: „Soluție hydrogenii peroxydi concentrată” și „Soluție hydrogenii peroxydi diluată”. Prima, denumită și perhidrol, are o concentrație de 30% peroxid de hidrogen, iar prin descompunere eliberează 100 volume oxigen, iar a doua este o soluție diluată care conține 3% peroxid de hidrogen și degajă, prin descompunere, 10 volume de oxigen.

Perhidrolul este o soluție limpede, incoloră, caustică, cu miros caracteristic și cu reacție slab acidă.

Soluția diluată este un lichid incolor, fără miros, cu gust slab metalic și cu reacție slab acidă. Ambele au caracterele chimice ale peroxidului de hidrogen, expuse mai sus. Pe baza reacțiilor de oxidare sau reducere pot fi identificate și dozate permanganatometric.

Întrucât apa oxigenată este un compus care se descompune ușor, conservarea ei trebuie făcută astfel încât să se elimine factorii care favorizează descompunerea. În primul rând se va evita influența luminii și a temperaturii. De asemenea se vor folosi recipiente de sticlă cu pereții netezi, eventual parafinați, întrucât asperitățile favorizează descompunerea. Pentru că ionii hidroxid catalizează descompunerea se va evita conservarea ei în recipiente din sticlă alcalină, iar soluțiile se vor aduce la pH acid, între 4 și 5, prin adăugarea unor conservanți ca: acid boric, acid fosforic, acid barbituric, acid citric, acid tartric etc.; aceștia, pe lângă scăderea pH-ului, complexează și anumite metale, eventual prezente, care favorizează descompunerea.

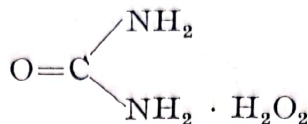
Peroxidul de hidrogen se folosește sub formă de soluții diluate, de obicei 3%, ca antiseptic extern pentru plăgi. Este foarte bine tolerat de țesuturi și în plus are și o slabă acțiune coagulantă locală.

Există o serie de compuși în care apa oxigenată intră ca apă de cristalizare. Aceștia în soluție eliberează oxigen atomic, având deci acțiune antiseptică; mai des întâlniți sînt:

Metaboratul de sodiu peroxohidrat trihidrat, $\text{NaBO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, impropriu denumit perborat de sodiu, pulbere albă, cristalină, solubilă în apă în proporție de 2,5% formînd soluții cu pH alcalin, conține 10,2% oxigen activ.

Tetraboratul de sodiu monoperoxohidrat nonohidrat, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, pulbere albă solubilă în apă, formînd soluții cu pH alcalin.

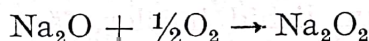
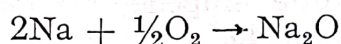
Pirofosfat de sodiu diperoxohidrat, $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}_2$, pulbere cristalină, albă, solubilă în apă, formînd soluții alcaline. Conține 8,79% oxigen activ.



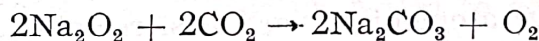
Uree peroxohidrat (percarbamida), pulvere albă cristalină, ușor solubilă în apă. Conține 16,4% oxigen activ. Toți acești compuși se folosesc ca antiseptici, înlocuind apa oxigenată, se conservă mai bine și pot fi mai ușor manipulați.

1.1.2.2. Peroxidul de sodiu. Compus solid sau granule alb-gălbui, solubil 10% în apă la 20°, formînd soluții puternic alcaline. Poate forma hidrați cristalini, dintre care cel mai important este octohidratul, care conține 20,14% oxigen activ.

Se obține industrial prin arderea sodiului metalic în aer sau în oxigen lipsit complet de bioxid de carbon. Reacția are loc în două faze:



Este un compus foarte reactiv. În contact cu apa și acizii eliberează apă oxigenată, care descompunîndu-se în mediu alcalin degajă oxigen. Reacționează cu oxidul și bioxidul de carbon conform ecuațiilor:

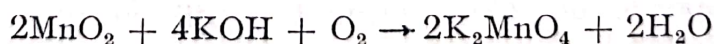


Pe baza acestor reacții, peroxidul de sodiu, numit și „oxilită” este folosit la primenirea aerului în spații închise și supraaglomerate, la reținerea oxidului de carbon, precum și la măștile antigaz.

1.1.2.3. Permanganatul de potasiu, Kalium permanganicum, Kalii permanganas. Substanță cristalină, anhidră, formînd cristale prismatice, izomorfe cu ale percloratului de potasiu, de culoare violet închis cu reflexe metalice, stabile în aer. Este solubil în apă dînd soluții puternic colorate în violet.

La prepararea permanganatului de potasiu se disting două etape: obținerea manganatului de potasiu și oxidarea acestuia la permanganat de potasiu.

Manganatul de potasiu se obține din bioxidul de mangan-piroluzită, prin încălzire cu hidroxid de potasiu pînă la topire, în prezența oxigenului atmosferic:

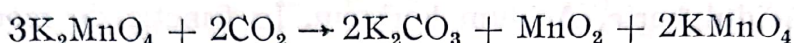
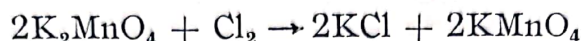


Se poate adăuga la topitură și clorat sau azotat de potasiu, care favorizează reacția, prin acțiunea lor oxidantă.

Într-un alt procedeu, piroluzita se aduce în suspensie fină într-o soluție concentrată de hidroxid de potasiu, se încălzește la 250° și se botează oxigen atmosferic.

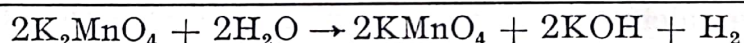
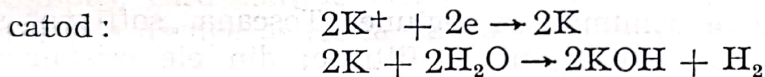
Oxidarea manganatului de potasiu (topitură verde) la permanganat de potasiu se poate realiza pe cale chimică sau pe cale electrochimică.

În primul caz, reacția se poate realiza fie cu ajutorul oxidanților, de exemplu cu clor gazos, fie prin reacția de disproportionare a manganatului în prezența acizilor diluați sau a bioxidului de carbon:

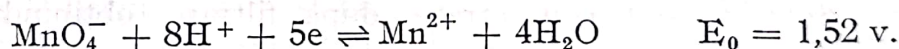


După cum se poate observa, aceste procedee nu sînt avantajoase, pentru că, în primul, jumătate din cantitatea de potasiu trece sub formă de clorură de potasiu, iar, în cel de al doilea, o treime din cantitatea de mangan trece în bioxid de mangan și două treimi din cantitatea de potasiu în carbonat de potasiu.

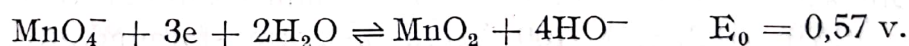
Aceste dezavantaje nu se întîlnesc în procedeul electrochimic, în care întreaga cantitate de manganat este trecută, prin oxidare anodică, în permanganat, iar jumătate din cantitatea de potasiu este trecută în hidroxid de potasiu, care este din nou introdus în prima fază de preparare a manganatului [24], [25]. Reacțiile care au loc sînt următoarele:



Permanganatul de potasiu este un oxidant, a cărui acțiune oxidantă este dependentă de pH-ul mediului. În mediu puternic acid este un oxidant energetic:



În mediu neutru, slab acid sau slab alcalin, acțiunea oxidantă este mai slabă, Mn^{+7} trecînd la Mn^{+4} prin primirea a trei electroni:



În mediu puternic alcalin, primește un singur electron, trecînd în ion manganic:



Reacțiile de oxido-reducere date de permanganatul de potasiu cu apa oxigenată, cu ionul de iodură, cu ionul de clorură, cu acidul oxalic etc. servesc la identificarea și dozarea lui.

Permanganatul de potasiu este un bun antiseptic în soluții diluate ($10^{-3} - 10^{-4}$) [7].

Este un antiseptic puternic, neiritant și netoxic. Poate fi folosit sub formă de soluții diluate și pentru antisepsia mucoaselor, fiind bine tolerat, colorează însă țesuturile și îmbrăcămintea.

1.1.3. COMBINAȚIILE BORULUI

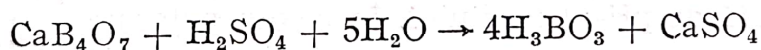
1.1.3.1. Acidul boric, Acidum boricum. În funcție de modul în care se obține, acidul boric se prezintă, fie ca o pulbere cristalină albă, atunci când cristalizarea s-a făcut prin răcirea bruscă a soluției, fie ca lamele cristaline lucioase, sidefoase, grase la pipăit, atunci când operațiunea s-a realizat lent, micșorându-se numărul centrilor de cristalizare prin adăugare de gelatină în soluție caldă. Este lipsit de miros și are un gust slab acru.

În apă rece se dizolvă în proporție de 40%, în timp ce în apă la fierbere este mult mai solubil, 330%. Este antrenabil cu vapori de apă, iar, prin încălzire uscată, se descompune.

Acidul boric se obține prin cristalizare din apele minerale care se găsesc în diferite regiuni ale globului, în special în Toscana și Caucaz.

Apele acestor izvoare denumite în regiunea Toscana „soffione” sînt colectate, concentrate dacă este cazul, și filtrate; din ele cristalizează acidul boric.

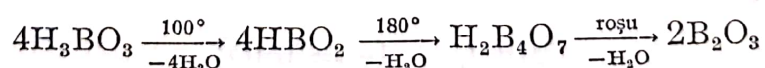
Se mai obține din minereuri naturale, ca tetraboratul de sodiu sau tetraboratul de calciu (borocalcită), prin tratare cu acizi minerali:



Soluțiile sînt concentrate, după filtrare, obținîndu-se acidul boric cristalizat.

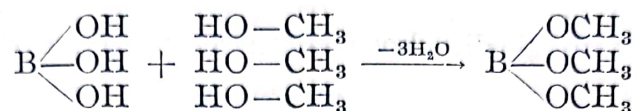
Acidul boric este un acid tribazic foarte slab ($K_{a1} = 6 \cdot 10^{-10}$; $K_{a2} = 2 \cdot 10^{-13}$; $K_{a3} = 2 \cdot 10^{-14}$), mai slab chiar decît acidul carbonic [18]. Din acest motiv sărurile lui sînt complet hidrolizate în soluție.

Prin încălzire la 100° pierde apa, transformîndu-se în acid metaboric (HBO_2), care la 180° formează acidul tetraboric ($\text{H}_2\text{B}_4\text{O}_7$), iar acesta, la roșu, formează anhidrida borică (B_2O_3), masă albă sticloasă:

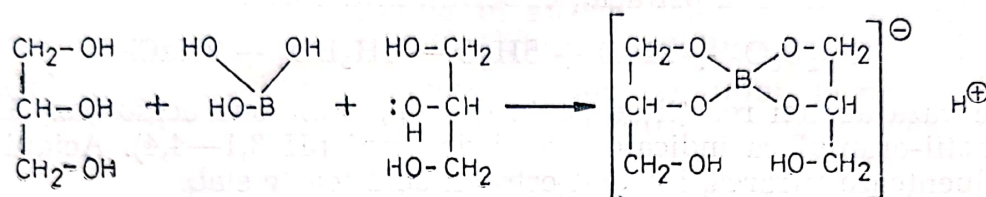


Anhidrida borică topită are însușirea de a dizolva diverși oxizi metalici colorîndu-se diferit, însușire folosită pentru identificarea metalelor (perlele de borax).

Cu alcoolii, acidul boric formează esteri. Borații de etil și de metil sînt volatili și ard cu o flacără verde, reacție ce servește la identificarea acidului boric și a boraților în general:



Cu polialcoolii, acidul boric formează acizi complecși de tărie mijlocie, de exemplu cu glicerina formează acidul gliceroboric.



Formarea acestor acizi complecși nu este surprinzătoare în cazul borului, care are următoarea configurație electronică $1s^2 2s^2 2p^1$. În combinații, printr-un salt unielectronic $s \rightarrow p$, configurația electronică devine $1s^2 2s^1 2p^2$. Deci în această stare borul are pe ultimul strat trei electroni neîmperecheați cu care poate să formeze trei covalențe. El capătă astfel, pe ultimul strat, o configurație de șase electroni avînd un orbital p liber. Datorită acestui fapt, borul are tendința de a capta doi electroni de la un compus, care conține electroni neparticipanți, pentru a-și completa octetul și a ajunge astfel la forma de stabilitate. Indicele de coordinație este patru.

Acidul gliceroboric este un acid de tărie mijlocie ($K_{a1}=3 \cdot 10^{-7}$) și poate fi titrat direct în prezența fenolftaleinei ca indicator. Din acest motiv dozarea acidului boric se face în prezența glicerinei.

Cu manitolul se formează acidul manitoboric [19], acid mai tare ($K_a=10^{-4}$) decît acidul gliceroboric, iar cu acidul salicilic, acidul salicil-boric (vezi acidul salicilic).

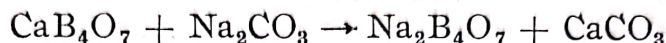
Acidul boric este un antiseptic extern acționînd prin blocarea piridoxinei. Acțiunea antiseptică este slabă fiind însă foarte bine suportat de către mucoase. Este folosit sub formă de soluții în spălături pentru mucoasele oculare, mucoasa vaginală și uretrală și sub formă de unguente, ovule sau pulberi, asociat cu alte medicamente antiseptice.

1.1.3.2. Tetraboratul de sodiu, Natrium tetraboricum, Natrii tetraboras, borax, bihorat de sodiu. Produs cristalizat cu 10 molecule de apă, sub formă de cristale mari, incolore, transparente, ușor eflorescente. Cînd cristalizarea produsului s-a făcut prin răcirea bruscă a soluției apare ca pulbere cristalină, albă. Este lipsit de miros, are gust sărat leșios, este solubil în apă la rece, în proporție de 50%, mult mai solubil la cald. Soluțiile apoase au reacție alcalină din cauza hidrolizei. Prin încălzire se dizolvă la început în apa de cristalizare, iar la 400° , devine anhidru, formînd la răcire o masă ușoară, spongioasă. Prin încălzire la circa 750° se topește, formînd o masă incoloră sticloasă, amestec de metaborat de

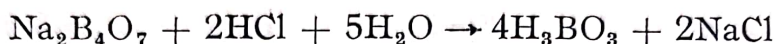
sodiu și anhidridă borică. Cu oxizii metalici formează perlele de borax colorate în mod caracteristic.

Se obține prin cristalizări fracționate din apa unor lacuri (Tibet), bogate în borax.

Se poate obține și din borocalcită și carbonat de sodiu conform reacției:



Soluția se filtrează, se concentrează și apoi se lasă să cristalizeze. Boraxul este instabil la pH acid, eliberînd acid boric:



Pe baza acestei reacții se poate doza prin metoda acido-bazică, folosind metil-oranjul ca indicator (zonă de viraj pH 3,1—4,4). Acidul boric nu influențează titrarea, întrucît este un acid foarte slab.

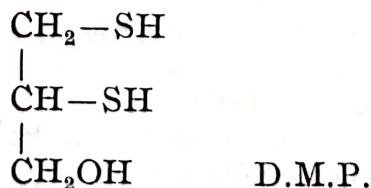
În prezența acidului sulfuric, boraxul formează cu alcoolul metilic sau etilic borații de metil sau etil, care pot servi la identificarea lui, în-tocmai ca și la acidul boric.

Boraxul are acțiune antiseptică, perfect comparabilă cu aceea a acidului boric, fiind însă mai bine suportat de mucoase. În diverse preparate farmaceutice poate fi înlocuit unul prin celălalt, printr-un calcul stoechiometric, în funcție de pH-ul necesar, pentru a obține un produs farmaceutic corespunzător.

1.1.4. ALTE COMBINAȚII METALICE

1.1.4.1. Combinații ale mercurului. Derivații anorganici ai mercurului au fost printre primele antiseptice folosite pe scară largă în terapeutică, datorită, după cum se considera, acțiunii lor bactericide foarte puternice. Cercetările întreprinse mai târziu au arătat însă că activitatea lor este mai degrabă bacteriostatică decît bactericidă. Avînd însă o toxicitate mare, întrebuintările lor terapeutice sînt destul de limitate.

Mecanismul prin care compușii mercurului produc efectele antiseptice a fost foarte mult studiat, dîndu-se următoarea explicație: metalul se fixează la grupările tiolice ($-\text{SH}$) libere ale proteinelor și enzimelor, pe care le denaturează, blocînd astfel o serie întreagă de procese metabolice esențiale pentru microorganisme. Una din dovezile experimentale pe care se sprijină această concepție, este faptul că acțiunea toxică, deci și dezinfectantă, a compușilor mercurici este anihilată sau diminuată prin administrarea de compuși cu grupări tiolice libere, cum este spre exemplu D.M.P. (dimercaptopropanolul) [26], [27].

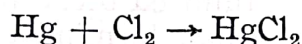
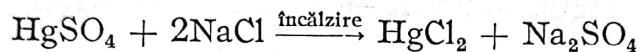


Atît compușii organici, cît și cei anorganici ai mercurului nu arată însă o electivitate suficientă față de grupele —SH libere ale diferitelor componente biologice, existente la microorganisme și organismul gazdă, de unde și toxicitatea ridicată și indicele chimioterapic foarte mic.

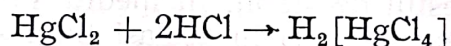
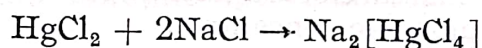
1.1.4.1.1. Combinații anorganice ale mercurului

1.1.4.1.1.1. Clorura de mercur (II), Hydrargyrum bichloratum, Hydrargyri bichloridum, Sublimat corosiv. Pulbere cristalină albă, sau masă translucidă albă, fără miros, cu gust metalic astringent. Solubilă în apă, eter, glicerină, mai puțin solubilă în alcool. Soluțiile apoase au reacție acidă din cauza hidrolizei. Prin încălzire se volatilizează complet.

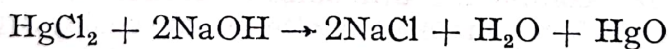
Se obține prin sublimarea unui amestec de sulfat de mercur (II) și clorură de sodiu sau prin reacția directă dintre mercur și clor la cald:



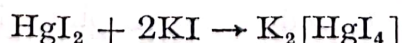
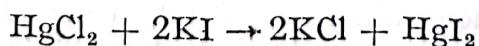
În soluție apoasă și în stare topită clorura de mercur (II) este foarte puțin disociată, ceea ce denotă existența unei legături covalente între mercur și clor. Prin adăugare de acid clorhidric sau halogenuri alcaline, la soluțiile apoase de clorură de mercur (II), solubilitatea crește, iar aciditatea scade datorită formării de complecși tetraedrici, în care mercurul are numărul de coordinație 4:



Concentrația ionilor mercur (II) în soluțiile acestor complecși este mult scăzută și de aceea puterea antiseptică este micșorată, deși solubilitatea este crescută. Cu hidroxizii alcalini formează oxidul galben de mercur, iar în prezența amoniacului, clor-amidura de mercur (II).



Cu iodură de potasiu formează iodura de mercur (II), precipitat de culoare roșie, solubilă în exces de iodură de potasiu, cu formarea complexului tetraiodomercurat (II) bipotasiv:



Aceste reacții servesc la identificarea și dozarea produsului. Dozarea poate fi efectuată și complexonometric. Sublimatul corosiv are acțiune antiseptică, însă este iritant și toxic pentru țesuturi. Astăzi se uti-

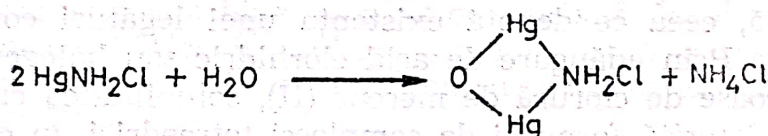
izează destul de puțin în dermatologie și obstetrică, sub formă de soluții diluate.

1.1.4.1.1.2. Cloramidura de mercur (II), Hydrargyrum amidochloratum, Hydrargyri amidochloridum, precipitat alb de mercur. Pulbere albă sau bucăți albe friabile, fără miros și fără gust. Practic insolubilă în apă, alcool, eter și alți solvenți organici, solubilă la cald în acizii: clorhidric, azotic și acetic. De asemenea este solubilă în soluții concentrate de clorură de amoniu, formându-se clorura diaminomercurică $[\text{Hg}(\text{NH}_3)_2] \text{Cl}_2$ solubilă.

Prin încălzire sublimă fără să se topească, motiv pentru care este numită și precipitat alb infuzibil. Se prepară din clorură mercurică prin tratare cu amoniac diluat:

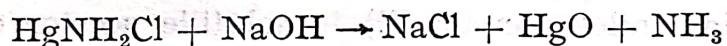


Se evită spălarea precipitatului cu o cantitate mare de apă, deoarece cloramidura se descompune parțial, formând clorura amido-oxi-dimercurică, numită și precipitat alb fuzibil.

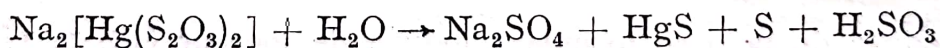
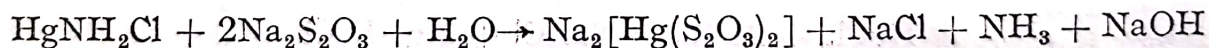


Pentru a evita formarea clorurii diaminomercurice, solubilă, la preparare nu se folosește amoniac concentrat.

Este un compus destul de stabil. În mediu alcalin depune un precipitat galben de oxid de mercur și în același timp se eliberează amoniac:



În soluții concentrate de tiosulfat de sodiu, cloramidura se dizolvă, iar la încălzire formează sulfura de mercur roșie, care apoi se înegrește. Inițial se formează complexul ditiosulfatomercuratul (II) disodic, care, la cald, hidrolizează formând printre altele produse și sulfura de mercur:

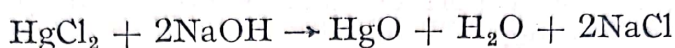


Atât reacția cu hidroxidul de sodiu cât și cu tiosulfatul de sodiu sînt utilizate pentru identificarea produsului. Farmacopeea Română ed. a VIII-a indică pentru determinarea cantitativă metoda acido-bazică. Dozarea se efectuează în prezența iodurii de potasiu pentru a complexa sarea mercurică care, datorită hidrolizei, ar putea influența rezultatul titrării.

Cloramidura de mercur se folosește ca antiseptic extern în dermatologie, în special sub formă de unguente. Intră în constituția unor preparate cosmetice datorită acțiunii sale descumante.

1.1.4.1.1.3. Oxidul galben de mercur, Hydrargyrum oxydatum, Hydrargyri oxydum flavum, Precipitat galben de mercur. Pulbere grea, amorfă, foarte fină, de culoare galbenă sau galbenă-portocalie, lipsită de miros și de gust. Practic insolubilă în apă și solvenți organici, solubilă în acizi diluați. Prin încălzire trece în oxid roșu de mercur care, la o temperatură mai ridicată, se descompune în mercur metalic și oxigen.

Se obține din clorura de mercur (II) prin precipitare cu o soluție de hidroxid alcalin, folosindu-se de obicei hidroxidul de sodiu:



Pentru a evita formarea clorurilor bazice se adaugă soluția de clorură de mercur (II) peste soluția de hidroxid. Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede pentru dozarea produsului dizolvarea acestuia în acid azotic diluat și titrarea cu tiocianat de amoniu în prezența indicatorului de alaun feriamoniacal.

Se întrebuințează ca antiseptic extern sub formă de unguente sau în pulberi. Este bine tolerat putând fi aplicat și pe mucoase.

1.1.4.1.1.4. Oxicianura de mercur, Hydrargyrum oxycyanatum, Hydrargyri oxycyanidum. Sare bazică de mercur (II), corespunzând, după Farmacopeea Română ed. a VII-a următoarei formule: $\text{Hg}(\text{CN})_2 \cdot \text{HgO} \cdot 4\text{Hg}(\text{CN})_2$. Farmacopeea Română ed. a IX-a consideră produsul ca un amestec de HgO și $\text{Hg}(\text{CN})_2$ și cere să conțină între 14,5—16,5% oxid de mercur și între 83,5—85,6% cianură de mercur. Pulbere microcristalină, slab gălbuie, fără miros, solubilă în apă rece — 1:35 — mai solubilă la cald. Soluțiile apoase au reacție alcalină. Este practic insolubilă în alcool și eter.

Se obține din cianură de mercur (II) și oxid de mercur astfel: la soluția de cianură de mercur (II) se adaugă cantitatea calculată de oxid de mercur, se agită și apoi se lasă produsul să cristalizeze.

Compus stabil la temperatura obișnuită, însă se descompune cu explozie la încălzire. Lumina influențează defavorabil conservarea.

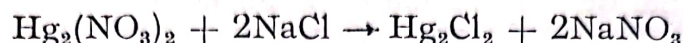
Pentru determinarea cantitativă, Farmacopeea Română ed. a IX-a indică metoda acido-bazică. În prima fază se titrează oxidul de mercur cu o soluție de acid, se adaugă apoi iodura de potasiu pentru complexarea ionului mercuric, iar în a doua fază, cianura de potasiu rezultată se titrează acido-bazic.

Este un bun antiseptic, fiind mult mai bine tolerat decât celelalte săruri de mercur.

Soluțiile apoase diluate, $2 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-4}$ și ovulele sînt întrebuințate în obstetrică. Se folosește și în unguente.

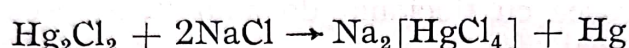
1.1.4.1.1.5. Clorura de mercur (I), Hydrargyrum chloratum, Hydrargyri subchloridum, Calomel. Pulbere microcristalină, albă, foarte fină, aderentă, fără miros și fără gust. Practic insolubilă în apă, alcool și eter, solubilă în acid azotic la cald. Prin încălzire sublimă, fără să se topească. În prezența luminii se descompune colorîndu-se în cenușiu, datorită eliberării mercurului metalic, în urma procesului de disproporționare.

Se obține din azotat de mercur (I) prin precipitare cu clorură de sodiu:



Se mai poate obține prin sublimarea unui amestec intim, preparat la mojar, de clorură de mercur (II) și mercur metalic, când rezultă un produs cu cristale mai mari. Prin condensarea vaporilor de clorură mercurică în atmosferă de vaporii de apă, se obține un produs constituit din cristale mari steliforme.

Solubilitatea clorurii de mercur (I) în apă este mărită în prezența halogenurilor alcaline, datorită formării complexilor solubili. În același timp se pune în libertate mercur metalic:



Din acest motiv, atunci când se administrează calomelul intern, se exclude din alimentație clorura de sodiu.

În prezența amoniacului, se formează clorura amidomercurică și se depune mercur metalic, precipitatul înegrindu-se:



În prezența iodurii de potasiu se depune de asemenea mercur metalic. Determinarea cantitativă se face iodometric, mercurimetric [28] sau acidobazic [29]

Calomelul a fost folosit multă vreme ca purgativ, producând acest efect printr-o ușoară iritare a mucoasei intestinale.

Este și un antihelmintic, motiv pentru care se asocia frecvent cu san-tonina, de asemenea posedă și acțiune diuretică. În prezent nu se mai utilizează intern decât foarte rar, din cauza toxicității sale destul de mari.

Se întrebuințează extern sub formă de unguente în tratamentul unor afecțiuni dermatologice.

1.1.4.1.2. *Combinații organice ale mercurului.* Mercurul formează două tipuri de compuși organici cu următoarele formule generale: R_2Hg și RHgX ($\text{X}=\text{Cl}$ sau HO).

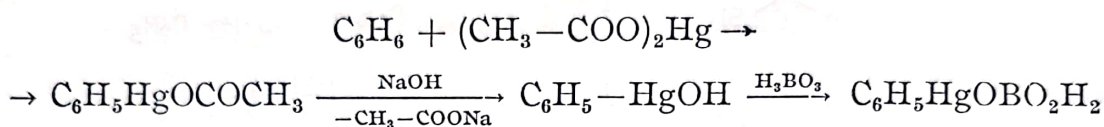
Ambele tipuri de compuși sînt stabili și neionici, legătura mercur-carbon fiind covalentă [6].

Compușii cu formula generală RHgX disociază în soluție, punînd în libertate ionul $\text{R}-\text{Hg}^+$, căruia i se atribuie activitatea terapeutică. Ca și la compușii anorganici, cantitatea de ioni eliberată este foarte mică, totuși suficientă pentru a produce efectul antiseptic [7].

Compușii alifatici ai mercurului nu sînt folosiți în terapeutică din cauza toxicității lor mari. Compușii aromatici au însă o utilizare destul de largă, toxicitatea lor fiind mai mică, fapt dovedit de indicele chimioterapic mai mare.

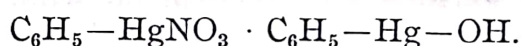
1.1.4.1.2.1. Boratul de fenilmercur (D.C.I.), Fenosept, Merfen, Mercasept, Pulvere cristalină, albă, fără miros cu gust astringent, metalic, foarte solubilă în apă, solubilă în glicerină, mai solubilă în alcool. În soluție apoasă disociază destul de puternic în comparație cu ceilalți compuși mercurici.

Se prepară prin tratarea hidroximercurbenzenului cu acid boric. La rîndul său hidroximercurbenzenul se obține prin hidroliza acetatului de fenilmercur, rezultat prin mercurarea directă a nucleului aromatic cu acetat mercuric, în prezența unei cantități mici dintr-un acid tare (HClO_4), care mărește viteza de reacție.

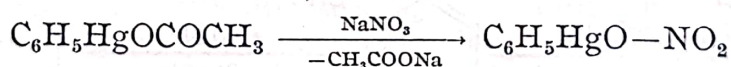


Compusul este înzestrat cu o bună acțiune antiseptică, evidentă chiar în concentrații mici, fără însă să acționeze asupra virusurilor. Este folosit sub formă de soluții, care după mulți autori sînt superioare soluțiilor de iod oficinale. Se folosesc soluții de $2 \cdot 10^{-3}$ care se diluează la întrebuintare. De obicei aceste soluții se colorează pentru a se putea realiza o aplicare uniformă pe piele.

1.1.4.1.2.2. Nitratul de fenilmercur. Cristale în formă de lamele solzoase, lucitoare, fără miros și lipsite de gust. Foarte greu solubile în apă, atît la rece cît și la cald, mai solubile în glicerină. P.t.=190° (desc). Nitratul de fenilmercur, așa cum au arătat cercetările recente, este un azotat bazic și de aceea are o solubilitate mică în apă. Corespunde formulei:



Se obține relativ ușor din acetat de fenilmercur (vezi prepararea 1.4.1.6.) prin tratare cu azotat de sodiu în soluție apoasă la fierbere:



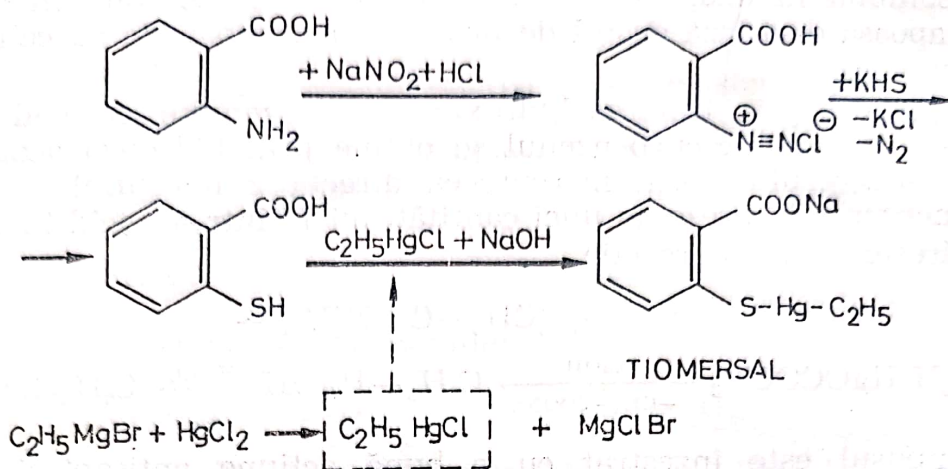
Este un bun antiseptic, dotat cu acțiune bacteriostatică, însă soluțiile sale sînt destul de iritante pentru țesuturi.

Este întrebuintat în soluții diluate — $8 \cdot 10^{-4}$ — în spălături vaginale, iar sub formă de unguent, în aplicații pe suprafața pielii. Are și acțiune antifungică.

1.1.4.1.2.3. Tiomersal (D.C.I.), Mertiolat, etilmercuritiosalicilat de sodiu, o-etilmercuritiobenzoat de sodiu. Pulvere cristalină albă, fără miros, solubilă în apă dînd soluții stabile. Conține 49% mercur.

Pentru preparare se pleacă de la acidul antranilic care este diazotat, iar clorura de diazoniu rezultată se tratează cu sulfură de potasiu și de hidrogen, obținîndu-se acidul tiosalicilic. Acesta este tratat, în me-

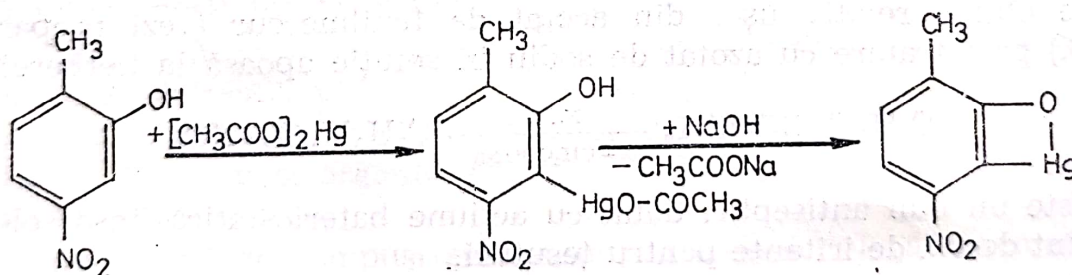
diu alcalin (NaOH), cu clorură de etilmercur, obținută din bromura de etilmagneziu și clorură mercurică:



Este utilizat pentru dezinfecția pielii și a instrumentelor în soluție diluată 10^{-3} . Soluțiile diluate 10^{-4} — $2 \cdot 10^{-4}$ sînt indicate pentru spălături oculare, vezicale, uretrale etc. În plus mertiolatul își găsește utilizare și pentru conservarea anumitor seruri.

1.1.4.1.2.4. Nitromersolul, Metafen, anhidro-3-hidroximercuri-4-nitro-o-crezolul; p-nitro-anhidro-m-hidroximercuri-o-crezol. Pulveră brună, practic insolubilă în apă, mai solubilă în alcool concentrat. Se dizolvă în soluții alcaline formînd fenoxizi, legătura mercur-oxigen rupîndu-se în aceste condiții. Soluțiile obținute sînt ușor colorate în roșu.

Se obține din p-nitrocrezol, care se mercuriază cu acetat mercuric în prezență de urme de acizi tari (HClO_4), iar acetatul arilmercuric obținut se saponifică:



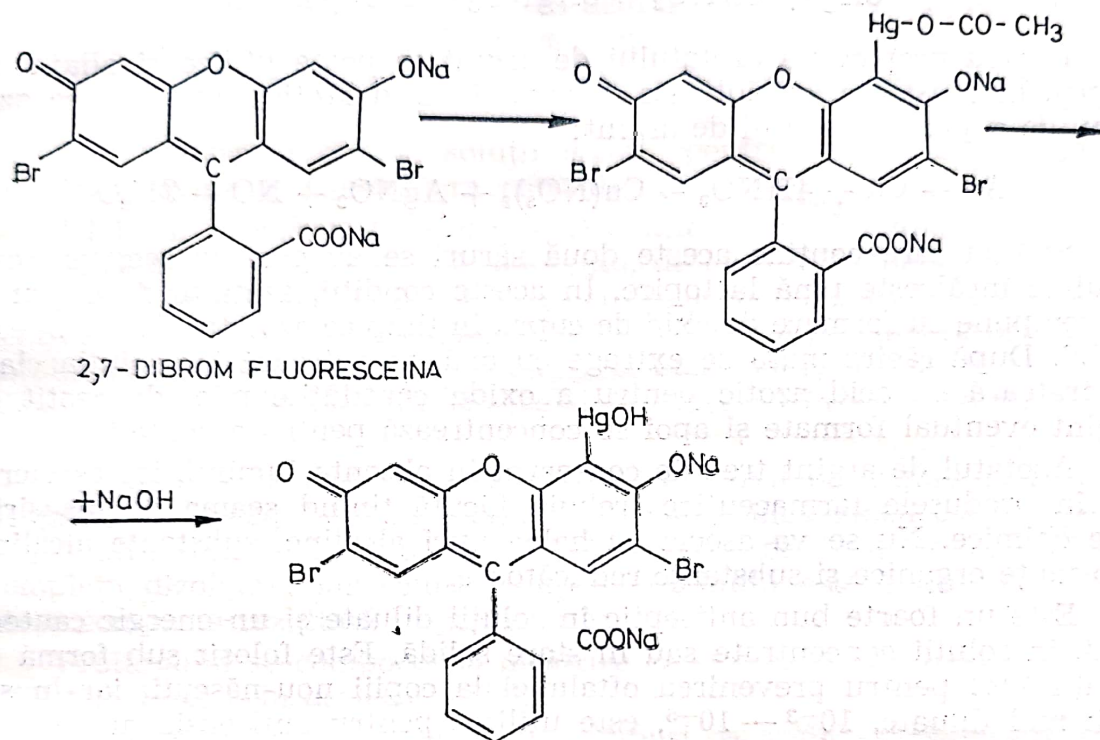
Antiseptic foarte bun, mai activ decît mercurocromul de circa 400 ori, utilizat extern în soluții apoase $2 \cdot 10^{-3}$ — $2 \cdot 10^{-4}$.

Este folosit și la sterilizarea instrumentelor chirurgicale, deși acțiunea asupra sporilor bacteriilor, ca dealtfel la toți compușii cu mercur, este îndoielnică.

1.1.4.1.2.5. Merbromin (D.C.I.), Mercurocrom, Mercuresceină, 2,7-dibromo-4-hidroximercurifluoresceina. Pulveră granuloasă roșie, lipsită de miros sau cu un miros slab de fenol, ușor higroscopică. Solubilă în apă,

formînd soluții de culoare roșie, fluorescente, solubilă în alcool etilic și metilic. Soluțiile apoase și alcoolice au o mare putere tinctorială.

Se prepară din 2,7 dibromfluoresceină prin tratare cu acetat mercuric în suspensie apoasă. Acetatul mercuric organic rezultat, este apoi saponificat:



Datorită celor patru duble legături conjugate, compusul este colorat și are o frumoasă fluorescență, perceptibilă în diluții foarte mici. Fluorescența este dependentă de pH-ul soluției și scade paralel cu coborîrea pH-ului, pînă cînd acesta ajunge la 4,5, cînd dispăre. Un pH mai mic de 4,5 face ca fluorescența să reapară, ca și la soluția inițială.

Sub formă de soluții apoase 20% sau soluții hidroalcool-acetonice este un dezinfectant al pielii destul de slab, dar bine tolerat [30].

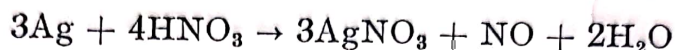
În timpul războiului, cînd cantitatea de iod era insuficientă, a fost întrebuințat ca antiseptic, sub formă de soluții alcoolice, înlocuitoare a soluțiilor de iod oficinale.

1.1.4.2. Compuși ai argintului și produse coloidale. Dintre compușii argintului, dotați cu acțiune antiseptică, sînt oficinali, azotatul de argint și compușii coloidali. Dealtfel metalul însuși este înzestrat cu acțiune oligodinamică puternică, cunoscută încă de mult (Naegeli, 1893) și studiată în scopul aplicării ei în practică.

1.1.4.2.1. Azotatul de argint, *Argentum nitricum*, *Argenti nitras*. Substanță cristalină, formînd plăci sau cristale translucide, lucioase, cu gust metalic neplăcut și caustic. Sub influența luminii și a substanțelor organice capătă o culoare cenușie datorită depunerii argintului metalic. Solubil în apă și alcool, practic insolubil în eter. Soluțiile apoase au

reacție slab acidă. Prin încălzire se descompune mai întâi în azotit de argint, apoi în argint metalic, cu eliberare de vapori nitroși.

Se obține din argint metalic și acid azotic. Soluția obținută se concentrează și se răcește pentru a cristaliza azotatul de argint:



Pentru prepararea azotatului de argint se poate utiliza și aliajul cu cupru. În acest caz, aliajul este dizolvat în acid azotic, obținându-se azotatul de cupru și azotatul de argint:



Soluția care conține aceste două săruri se evaporă la sec, iar reziduul se încălzește pînă la topire. În aceste condiții, azotatul de cupru se descompune cu formare de oxid de cupru în timp ce azotatul de argint este stabil. După răcire masa se extrage cu apă, se filtrează iar soluția clară se tratează cu acid azotic pentru a oxida cantitățile mici de azotit de argint eventual formate și apoi se concentrează pentru a cristaliza.

Azotatul de argint trebuie conservat în absența luminii, iar asocierea lui în produsele farmaceutice trebuie făcută ținînd seama de însușirile sale chimice. Nu se va asocia cu halogenuri alcaline, substanțe alcaline, substanțe organice și substanțe reducătoare.

Este un foarte bun antiseptic în soluții diluate și un energic cauterizant, în soluții concentrate sau în stare solidă. Este folosit sub formă de soluții 1%, pentru prevenirea oftalmiei la copiii nou-născuți, iar în soluții mai diluate, 10^{-3} — 10^{-5} , este utilizat pentru antisepsia mucoaselor (uretrală, vezicală) sau a plăgilor. În anumite afecțiuni dermatologice se obțin rezultate bune prin aplicarea azotatului de argint sub formă de unguente. Pentru cauterizări sînt utilizate creioanele, obținute prin turnarea în forme a azotatului de argint topit în amestec cu azotatul de potasiu.

1.1.4.2.2. *Argintul coloidal, Argentum colloidal, Argenti colloidalis, Colargol*. Produs coloidal de argint în care coloidul protector este o albumină.

Pulvere granuloasă sau lamele, de culoare neagră verzuie sau albastru închis, cu luciu metalic, cu miros caracteristic și cu gust amarui metalic. Se dispersează lent în apă și alcool diluat, formînd o soluție coloidală, de culoare brun închis. Dispersiile apoase au reacție alcalină. În alcool concentrat și în eter nu este solubil. Conține 70 g argint la suta de grame produs. Se obține prin numeroase procedee, bazate pe următorul principiu: azotatul de argint se reduce la argint metalic folosind reducători diverși ca sulfat feros, oxid de carbon, hidrazină, aldehidă formică, citrat feros, hidroxilamină etc. [31], [32]. Cel mai frecvent se folosește ca reducător sulfatul feros în prezența citratului de sodiu (procedeul Carey Lea) [32]. Argintul metalic se separă și se adaugă la o soluție de proteină în mediu alcalin. Se obține o dispersie coloidală, care se evaporă la sec sau se precipită produsul cu alcool concentrat.

Prin combustie, colargolul se descompune degajând un miros de substanță organică arsă și lasă un reziduu de argint metalic. Distrugerea substanței organice se poate realiza și prin folosirea unui oxidant puternic, permanganatul de potasiu în mediu de acid sulfuric, așa cum indică Farmacopeea Română, ed. a IX-a. Argintul rezultat poate fi trecut sub formă de ion Ag^+ prin dizolvarea în acid azotic. Soluția obținută servește la identificarea argintului și la dozarea lui.

Se întrebuințează ca antiseptic extern, aplicat în special pe mucoase, fiind neiritant și netoxic. Formele de utilizare sînt: soluții 1,5% pentru instilații oculare și nazale, soluții 0,1% pentru spălături, unguente 10—15%, ovule și supozitoare conținînd de obicei 0,10 g colargol.

1.1.4.2.3. *Proteinatul de argint, Argentum proteinicum, Argenti proteinas, Protargol*. Pulvere fină, aderentă, de culoare galbenă, galben brună, ușor higroscopică fără miros și cu gust metalic amărui. Se dispersează cu încetul în apă, formînd o soluție coloidală de culoare brună. Este solubil în glicerină, insolubil în alcool și eter. Soluțiile apoase au reacție alcalină; ele se prepară cu apă rece și se conservă în sticle colorate. Conține 7,8—8,3 g% argint.

Se obține prin tratarea unei soluții de azotat de argint cu o soluție de proteină. Precipitatul se separă, se spală și încă umed este suspendat într-o altă soluție de proteină. Se încălzește pe baia de apă pînă la completa dizolvare, iar soluția limpede obținută este evaporată în vid. Masa compactă rezultată se pulverizează.

Protargolul se comportă la încălzire ca și colargolul și poate fi identificat și dozat prin aceleași metode.

Deși ceva mai iritant decît alți compuși de argint, proteinatul de argint este un bun antiseptic folosit extern sub formă de soluții diluate aplicate pe mucoase sau sub formă de unguente.

1.1.4.2.4. *Vitelinatul de argint, Argentum vitellinum, Argenti vitellinas, Argirol*. Fragmente sau lamele de culoare albastră închis spre negru, cu luciu metalic, fără miros, cu gust caracteristic. Foarte solubil în apă și în glicerină, dînd soluții de culoare brună, cu miros caracteristic și cu pH alcalin. Este insolubil în alcool concentrat și eter. În alcool diluat de 70°C se dispersează total în timp.

Se obține prin precipitare din vitelină, o fosfoproteină din gălbenușul de ou, și azotat de argint. Ca sursă de proteină se mai poate întrebuința gelatina, serumalbumina sau cazeina.

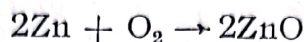
Se folosește ca antiseptic întocmai ca și ceilalți compuși coloidali de argint. Este un bun antiseptic însă are și o ușoară acțiune iritantă asupra țesuturilor.

1.1.4.3. Combinații ale zincului.

1.1.4.3.1. *Oxidul de zinc, Zincum oxydatum, Zinci oxydum*. Pulvere albă la rece, gălbuie la cald, ușoară, fină, amorfă, fără miros și fără gust. Practic insolubilă în apă, solubilă în acizi, în hidroxizi alcalini și în amoniac în exces.

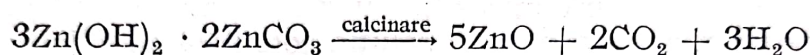
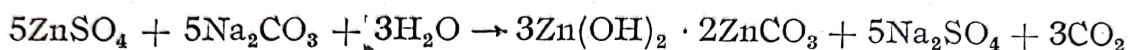
Se prepară prin două procedee:

a) Arderea zincului în aer, realizată la temperatura de 800°. Vaporii de zinc se oxidează în prezența oxigenului atmosferic, iar oxidul de zinc rezultat se depune în camere speciale sub formă de pulvere foarte fină.

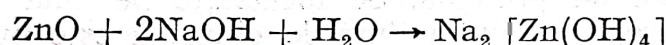


Prin acest procedeu se obține un oxid de zinc mai puțin pur, destinat folosirii în industrie.

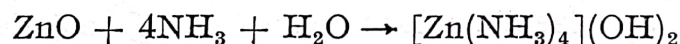
b) Oxidul de zinc pur, farmaceutic, se prepară prin calcinarea carbonatului bazic de zinc, obținut în urma reacției dintre sulfatul de zinc și carbonatul de sodiu.



Oxidul de zinc este un compus stabil ușor conservabil. Are caracter amfoter formînd săruri cu acizii și combinații complexe solubile cu hidroxizii alcalini în exces, tetrahidroxozincații:



Se dizolvă în soluții concentrate de amoniac cu formarea unei combinații complexe, hidroxidul tetraaminozincic, în care zincul are numărul de coordinație 4:



Oxidul de zinc se utilizează extern, sub formă de pulvere, unguente, paste etc., în diferite acțiuni ale pielii și în tratamentul plăgilor, avînd o acțiune antiseptică, astringentă, adsorbantă și sicativă.

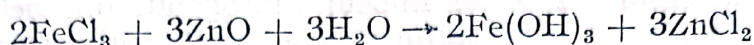
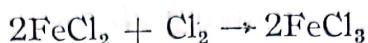
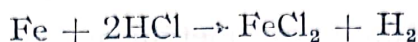
1.1.4.3.2. *Clorura de zinc, Zincum chloratum, Zinci chloridum.* Masă cristalină albă, sub formă de bucăți sau bastonașe, fără miros, cu gust caustic arzător, foarte higroscopică. Solubilă în apă, solubilă în alcool și eter, ceva mai greu solubilă în glicerină. Soluțiile apoase au reacție acidă din cauza hidrolizei; prin încălzire sau prin diluare se tulbură datorită formării unei cloruri bazice de zinc. P.t.=313°; P.f.=732°.

Se obține din zinc metalic și acid clorhidric, zincul înlocuind hidrogenul din acizi, întrucît are un potențial redox negativ. ($E_0 = -0,761\text{v.}$).



Pentru a împiedica dizolvarea metalelor mai puțin electropozitive (Cu, Pb, Cd), eventual prezente, zincul metalic se ia în exces. Înlăturarea fierului se realizează astfel: se oxidează fierul (II) la fier (III) cu ajutorul clorului gazos, iar fierul (III) se precipită sub formă de hidroxid

de fier (III) cu o suspensie de oxid de zinc în apă. Soluția obținută, după filtrare, se concentrează aducându-se la siccitate:



Pentru a obține produsul oficial, clorura de zinc se distilă; se mai poate prepara și din zinc metalic pur și acid clorhidric gazos, în eter. După terminarea reacției, eterul și acidul clorhidric se distilă în vid, clorura de zinc obținându-se sub forma unei pulberi albe [33].

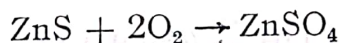
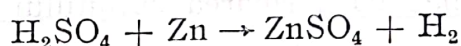
Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede dozarea produsului prin metoda complexonometrică.

Clorura de zinc solidă sau în soluții concentrate este un medicament caustic energic. În soluții diluate este un bun antiseptic și astringent. Se folosește sub formă de soluții diluate în tratamentul unor gingivite, iar soluția diluată, $2 \cdot 10^{-3}$ — $2 \cdot 10^{-4}$, este folosită în obstetrică.

1.1.4.3.3. Sulfatul de zinc, *Zincum sulfuricum*, *Zinci sulfas*. Cristale prismatice, ortorombice, incolore, mari, sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust metalic astringent. Produsul oficial este sarea cristalizată cu șapte molecule de apă, ușor eflorescentă. Încălzit la 100° pierde șase molecule de apă, transformându-se în monohidrat, iar în jur de 200° devine anhidru.

Solubil în apă și glicerină, practic insolubil în alcool. Soluțiile apoase au reacție slab acidă.

Se obține din zinc metalic și acid sulfuric, folosindu-se aceleași procedee ca și pentru clorura de zinc. Produsul tehnic se poate obține și prin prăjirea menajată a blendei:

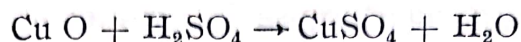


Sulfatul de zinc este folosit ca astringent și antiseptic, în tratamentul unor afecțiuni cutanate. Soluția diluată este indicată în tratamentul blefaritelor și conjunctivitelor. În trecut a fost folosit și intern ca vomitiv.

1.1.4.4. Combinații ale cuprului. Dintre compușii cuprului este folosit în terapeutică numai sulfatul de cupru.

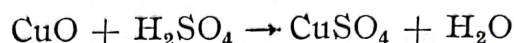
1.1.4.4.1. Sulfatul de cupru, *Cuprum sulfuricum*, *Cuprii sulfas*. Produs cristalizat în prisme triclinice albastre, cu gust metalic, astringent, neplăcut. Produsul oficial este pentahidratul. În aer este eflorescent transformându-se în trihidrat, la 100° formează monohidratul, iar la 230° pierde complet apa de cristalizare, devenind o pulvere albă higroscopică. Solubil în apă, greu solubil în alcool etilic (0,25%), solubil în alcool metilic și glicerină. Soluțiile apoase au reacție acidă din cauza hidrolizei.

Se prepară din oxid de cupru și acid sulfuric:



Se mai poate obține din cupru metalic și acid sulfuric.

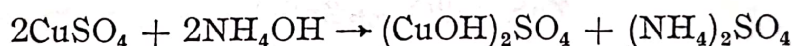
Datorită faptului că potențialul redox al cuprului este pozitiv ($E_0 = +0,34$ v.) acesta nu poate înlocui hidrogenul din acizi. De aceea trebuie să se folosească acid sulfuric concentrat, care acționează inițial ca oxidant, iar oxidul de cupru rezultat reacționează cu acidul sulfuric pentru a forma sulfatul de cupru:



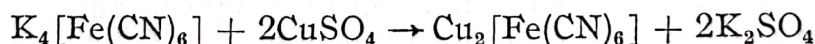
Întrucât procedeul este neeconomic, consumându-se cantitate mare de acid sulfuric, s-au elaborat o serie de alte procedee în care cuprul este oxidat la oxid de cupru, iar acesta este pus să reacționeze cu acidul sulfuric. În procedeul Hollard, oxidarea cuprului se realizează prin expunerea lui la acțiunea oxigenului atmosferic, după prealabila tratare cu acid sulfuric diluat. După oxidare se tratează din nou cu acid sulfuric, stratul exterior format din oxid de cupru se dizolvă formând sulfatul de cupru, iar cuprul nedizolvat este expus din nou la acțiunea oxigenului. Operația se repetă pînă se obține o soluție concentrată de sulfat de cupru, care apoi se concentrează și se lasă să cristalizeze.

Un alt procedeu, care conduce la un sulfat de cupru mai puțin pur, destinat mai ales utilizărilor tehnice, constă în prăjirea menajată a calcopiritelor.

Sulfatul de cupru în soluție prezintă caracterile chimice ale ionului cupric și ale ionului sulfat. Cu amoniacul formează o sare bazică, solubilă în exces de amoniac cu formarea sulfatului tetraaminocupric, de culoare albastră-azurie:



Cu hexacianoferatul (II) de potasiu formează hexacianoferatul (II) de cupru, precipitat de culoare roșie-brună:



Cu iodurile alcaline sulfatul de cupru formează iodura cuproasă, precipitat alb:



Primele două reacții sînt folosite pentru identificarea ionului Cu^{2+} , iar ultima stă la baza dozării iodometrice a sulfatului de cupru.

Sulfatul de cupru are acțiune antiseptică și astringentă, fiind folosit extern, în oftalmologie și în dermatologie, sub formă de soluții și unguente. Are și acțiune antifungică.

Administrarea sa pe cale orală, ca vomitiv, a fost părăsită datorită fenomenelor toxice pe care le producea.

În doze mici se asociază cu fierul sau compușii fierului în diferite preparate farmaceutice destinate tratamentului anemiilor feriprive [34], [35] întrucât cuprul este indispensabil pentru asimilarea fierului.

1.1.5. ALCOOLI ȘI DERIVAȚI

În grupul mare al medicamentelor antiseptice, alcoolii ocupă un loc important. Deși ei nu acționează asupra formelor de rezistență ale microorganismelor, cum sînt sporii acestora, totuși fiind ușor accesibili, puțin iritanți pentru țesuturi în anumite concentrații, precum și datorită faptului că, fiind buni dizolvanți pentru alte medicamente din această grupă farmacodinamică, alcoolii sînt încă larg utilizați în acest scop.

Alcoolii produc antisepsia prin precipitarea proteinelor protoplasmice, denaturîndu-le și împiedicînd dezvoltarea microorganismelor.

Sînt utilizați de obicei alcoolii alifatici, care au acțiunea antiseptică cea mai puternică. În această serie, acțiunea antiseptică crește pe măsură ce crește greutatea moleculară pînă la hexanol, după care începe să scadă. Acest lucru reiese din tabelul următor, care cuprinde coeficientul fenolic pentru primii termeni ai acestei serii:

Denumirea alcoolului	Bac. Typhi.	Staph. aureus.
Alcool metilic	0,026	0,030
Alcool etilic	0,040	0,039
Alcool propilic	0,102	0,082
Alcool butilic n.	0,273	0,220
Alcool amilic n.	0,780	0,630

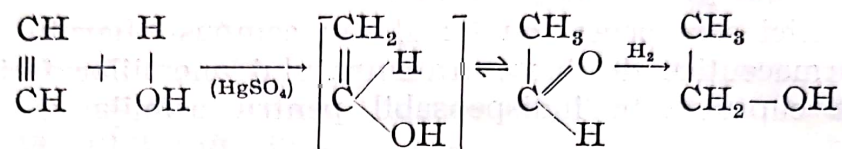
Din tabelul prezentat, rezultă că alcoolii sînt antiseptici mult mai slabi decît fenolul, întrucît coeficienții fenolici, determinați prin metoda Rideal-Walker, sînt situați mult sub valoarea 1.

1.1.5.1. Alcoolul etilic, Alcoholum, etanol, spirt. Lichid incolor, mobil, inflamabil, cu miros caracteristic particular, cu gust arzător, miscibil cu apa și unii solvenți organici, eter, cloroform, benzen. Este un foarte bun solvent pentru diverse substanțe: iod, brom, alcalii, diferite săruri, în special halogenurile alcaline și alcalino-pămîntoase etc. P.f.=78,3°.

Alcoolul etilic se obține prin următoarele procedee:

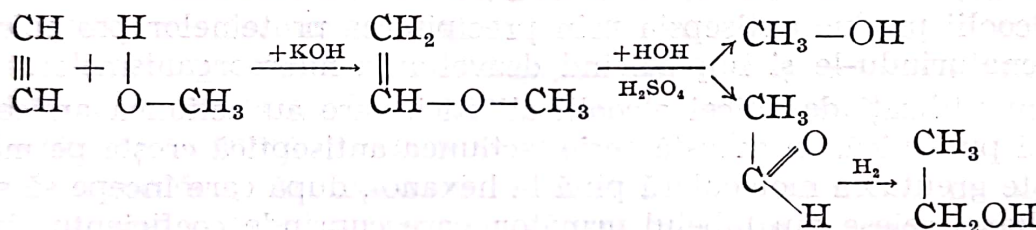
Procedee de sinteză

a) Acetilena în prezența sărurilor de mercur (HgSO_4), adăunează apa formînd acetaldehidă, care apoi este redusă la alcool etilic. Intermediar se formează un enol instabil:



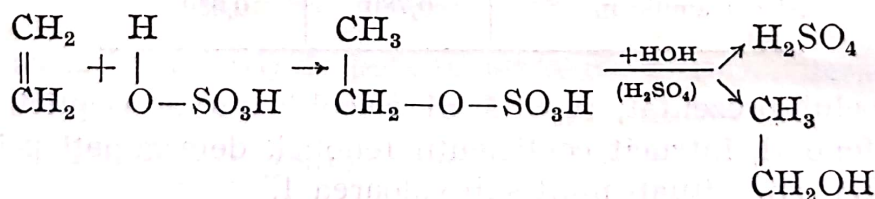
Această reacție, cunoscută sub numele de reacția Kuceroș este avantajoasă prin faptul că materiile prime sînt ușor accesibile și ieftine, însă are dezavantajul că faza de reducere necesită o serie de condiții mai greu de realizat. Se aplică pe scară industrială în U.R.S.S.

b) O altă metodă constă în încălzirea acetilenei cu alcool metilic la 160° și la 16 atmosfere în prezența hidroxidului de potasiu cu rol de catalizator, iar eterul metilvinilic obținut, este hidrolizat prin fierbere cu apă în prezența acidului sulfuric. Acetaldehida rezultată este apoi redusă.



Alcoolul metilic rezultat după hidroliza eterului metilvinilic reîntră în reacție cu acetilena, formînd din nou același eter.

c) Un alt procedeu industrial pornește de la etenă. Prin barbotarea acesteia în acid sulfuric, în urma unei reacții de adăție, se obține sulfatul acid de etil, care apoi se hidrolizează prin încălzire cu acid sulfuric în exces. După concentrare, acidul rezultat în urma reacției de hidroliză este reintrodus în reacție.



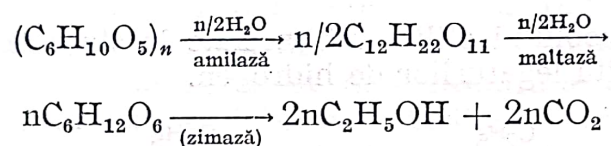
Metoda este avantajoasă întrucît folosește ca materie primă etenă, obținută în cantități mari din gazele de cracare.

O variantă a acestui procedeu constă în adăția directă a apei la etenă prin cataliză eterogenă. Se folosește un catalizator de oxid de wolfram redus, pe suport de silice, cu oxid de zinc drept promotor, la circa 300° și 300 atmosfere.

Procedeul biochimic

Pentru obținerea alcoolului etilic prin acest procedeu se folosesc fructele dulci bogate în glucide, melasa rezultată ca deșeu la fabricarea zahărului din sfeclă, precum și cartofii sau cerealele bogate în amidon. În cazul în care se folosesc ca materie primă polizaharidele este necesară hidroliza lor pînă la hexoze, numai acestea putînd fi supuse fermentației alcoolice.

Hidroliza amidonului, operația denumită în termen tehnic și zaharificarea amidonului, are loc sub acțiunea amilazei, enzimă ce se găsește în bobul de orz încolțit, care dedublează amidonul pînă la maltoză. Aceasta, sub acțiunea maltazei se hidrolizează în glucoză, care este supusă fermentației alcoolice. Procesul fermentativ se desfășoară sub acțiunea unui complex de enzime care este furnizat de drojdia de bere. Schematic reacțiile care au loc sînt următoarele:



În afară de folosirea dizaharidelor și a amidonului, s-a studiat și posibilitatea utilizării altor polizaharide naturale, în special a celulozei, pentru obținerea alcoolului etilic prin hidroliză fermentativă. În acest scop se efectuează în prealabil o hidroliză pe cale chimică a celulozei, iar produsele acestei degradări, amestec de monozaharide și dizaharide, sînt supuse fermentației. Pentru degradarea, prin mijloace chimice a celulozei, s-au elaborat două procedee: procedeul Bergius [36], [37], în care hidroliza celulozei se realizează cu acid clorhidric 40% la rece și procedeul Scholler-Tornesch [38] în care hidroliza se realizează cu acid sulfuric 1—2%, la o temperatură de 170—180° și la presiunea de 8 atmosfere.

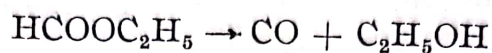
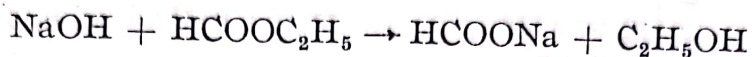
Ambele procedee necesită o aparatură specială, sînt costisitoare și de aceea au o utilizare restrînsă.

Prin procedeele fermentative se obține o soluție diluată de 12—18% alcool din care acesta se separă prin distilare fracționată, folosindu-se coloane de tip Saval cu șicane, care permit obținerea unui alcool de 95,57°.

Prin distilare nu se pot obține concentrații mai ridicate, fiindcă alcoolul formează cu apa un amestec azeotrop, care distilă la 78,11°, în timp ce alcoolul pur, anhidru, distilă la 78,32°. Alcoolul absolut poate fi obținut fie prin deshidratarea lui cu substanțe avide de apă, fie prin distilare azeotropă cu benzen.

În primul caz sînt folosite ca substanțe deshidratante, oxidul de calciu, sulfatul de cupru anhidru sau carbura de calciu. După fierbere la reflux sau după un contact mai îndelungat, alcoolul se distilă, obținîndu-se un produs cu o concentrație de 99°. Pentru anhidrizare completă, alcoolul de 99° este tratat cu sodiu metalic și apoi cu formiat de etil.

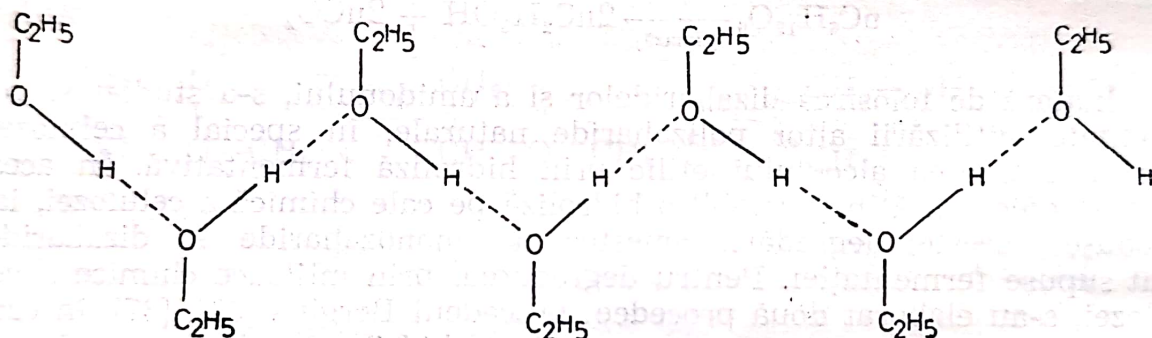
Sodiul reacționează cu apa formînd hidroxid de sodiu, acesta reacționează cu formiatul de etil, formînd formiat de sodiu și alcool etilic. Excesul de formiat de etil se descompune, sub acțiunea căldurii, în timpul distilării alcoolului absolut:



Procedeul industrial pentru obținerea alcoolului absolut constă în distilarea azeotropă cu benzen.

Alcoolul formează cu benzenul și cu apa un amestec azeotrop ternar, care distilă la 63,9°. La 69° distilă un amestec azeotrop binar de alcool și benzen. În vasul de distilare rămîne alcoolul absolut, care distilă la 78,32°. Procedeul este foarte avantajos, consumul de reactivi fiind foarte mic.

Moleculele alcoolului etilic sînt asociate în stare lichidă ca și la ceilalți alcooli, datorită legăturilor de hidrogen.



Legătura de hidrogen este complet deosebită de covalență, fiind de natură electrostatică, lucru dovedit și de valoarea căldurii de formare.

Formarea legăturilor de hidrogen și deci asociația moleculară explică o serie de însușiri fizice ale alcoolului. Constantele fizice (punctul de fierbere, densitatea, tensiunea superficială) au valori ridicate în comparație cu cele ale compuşilor cu structură apropiată: etilmercaptan, eter etilic etc.

La diluarea alcoolului cu apa se constată o contracție de volum. De exemplu prin amestecarea a 52,3 volume alcool cu 47,7 volume de apă se obțin 96,35 volume amestec în loc de 100 volume. Din acest motiv și densitatea amestecurilor de alcool nu crește proporțional cu creșterea cantităților de apă din amestec. Deci, densitatea amestecurilor nu este o proprietate aditivă și nu poate servi pentru stabilirea concentrației alcoolului din amestecuri. Această determinare se face cu aerometre de construcție specială, denumite alcoolmetre, sau prin folosirea unor tabele determinate empiric.

Alcoolul etilic arde cu flacără luminoasă, formînd bioxid de carbon și apă. Formează esteri cu acizii organici sau anorganici. Acetatul de

etil, obținut din alcool etilic și acid acetic în prezența acidului sulfuric, cu rol de catalizator, are miros de fructe.



Cu hipioditul de sodiu formează iodoformul, precipitat galben, cu miros caracteristic (vezi ecuația cap. 1.1.1.5.1.). Ambele reacții permit punerea în evidență a alcoolului.

Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede alcoolul etilic cu o concentrație de 95°, sub denumirea de Alcoholum și alcoolul etilic diluat, cu o concentrație de 70°, sub denumirea Alcoholum dilutum. Sînt lichide incolore, cu miros caracteristic, densitate mai mică decît a apei. Nu trebuie să conțină furfural, substanțe reducătoare, fuzel și alcooli superiori.

Alcoolul etilic este un bun antiseptic, un bun revulsiv și astringent. Ca antiseptic se folosește alcoolul diluat, acțiunea soluției fiind mai puternică decît a alcoolului anhidru sau de concentrație 95,5°. Se folosește pentru antisepsia mîinilor, a diferitelor teritorii cutanate, a plăgilor, etc. Aplicarea pe mucoase este contraindicată întrucît manifestă o acțiune iritantă evidentă.

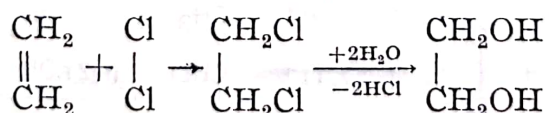
Aplicat pe arsuri previne formarea veziculelor. Intern, administrat în cantitate mică, este ușor stimulent al S.N.C., administrat în cantitate mare este un inhibitor central. Alcoolul este o substanță termogenă, 1 g eliberează 7 calorii.

Folosirea lui în cantități mari și pe o perioadă lungă de timp produce o serie de manifestări morbide, cunoscute sub denumirea de alcoolism.

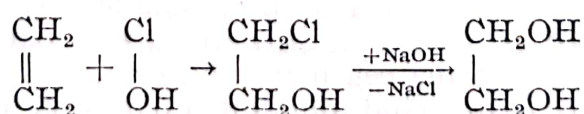
1.1.5.2. Glicolul, etilenglicolul, etandiolul. Substanță lichidă, incoloră, cu aspect siropos, gust ușor dulce, lipsită de miros, solubilă în apă și alcool. Este un foarte bun solvent, P.f.=197°.

Se obține din etenă prin mai multe procedee:

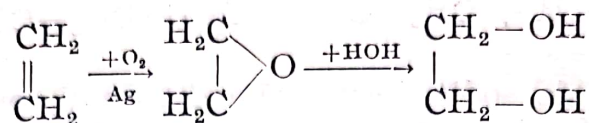
a) Hidroliza în mediu alcalin a 1,2-diclorethanului, obținut prin adiția clorului la etenă:



b) Hidroliza etilenclorhidrinei, obținută prin adiția acidului hipocloros la etenă:



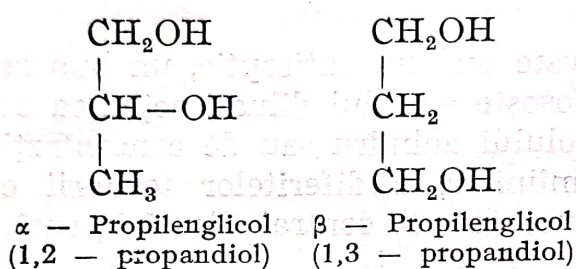
c) Hidroliza oxidului de etilen, obținut prin oxidarea cu oxigen atmosferic a etenei, în prezența catalizatorilor de argint, aceasta fiind metoda industrială:



Este folosit ca fixator în parfumerie și ca antiseptic. Etilenglicolul pulverizat, în anumite proporții, în spații închise produce sterilizarea atmosferei. Fiind toxic se va utiliza cu prudență.

Monoclorhidrina glicolului este raticidă.

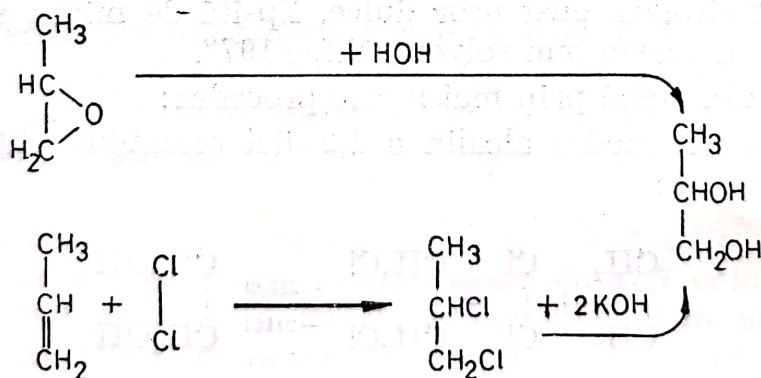
1.1.5.3. **Propilenglicolul, propandiolul.** Din cei doi izomeri, α -propilenglicol și β -propilenglicol, în practică se folosește izomerul α :



Acesta avînd un carbon asimetric este optic activ. Se folosește racemicul.

Lichid incolor, cu aspect siropos, cu gust dulce, solubil în apă, alcool, acetonă. Este un bun dizolvant pentru substanțele organice și anorganice. P.f.=187°.

Se prepară prin hidroliza oxidului de propilen sau prin saponificarea la cald și la presiune de 180—200 atmosfere a 1,2-diclorpropanului, obținut prin adăugarea clorului la propenă:



Este un foarte bun antiseptic folosit în pulverizații în spații închise pentru prevenirea infecțiilor propagate prin atmosferă. S-au făcut numeroase studii arătîndu-se că 1 g propilenglicol este suficient pentru a steriliza 20 m³ aer. Acțiunea sa antiseptică este dependentă de umiditatea atmosferică. Activitatea cea mai bună este la 20—30% umiditate și este diminuată mult, atunci cînd umiditatea depășește 60%.



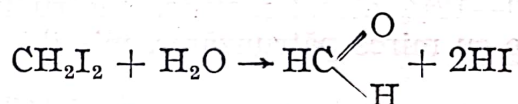
Are avantajul față de etilenglicol că este mai puțin toxic, concentrațiile folosite pentru sterilizarea aerului din spațiile închise fiind lipsite de nocivitate asupra organismului uman.

Este un bun solvent, întrebuințat la prepararea unor soluții injectabile în cazul în care substanța activă nu este solubilă sau nu este stabilă în soluție apoasă.

Monostearatul de propilenglicol denumit monolen se folosește ca excipient pentru supozitoare.

1.1.6. DERIVAȚI CARBONILICI

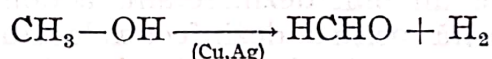
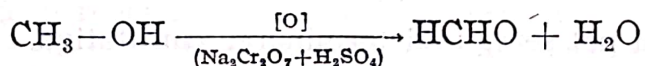
1.1.6.1. Formaldehida, aldehida formică, metanal. Este singurul compus cu funcție carbonil utilizat ca medicament dezinfectant. A fost preparat pentru prima dată de către Butlerov prin hidroliza diiodmetanului.



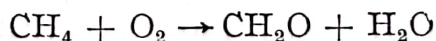
Aldehida formică este un gaz fără culoare, cu miros înțepător, solubil în apă și solvenți organici. P.f. = -21° .

Fiind un compus cu largi utilizări în tehnică și în industrie, se cunosc numeroase metode de sinteză:

a) Dehidrogenarea alcoolului metilic, realizată fie prin folosirea agenților oxidanți puternici, bicromat de sodiu în mediu acid, fie folosind catalizatori de cupru sau argint. Reacția este endotermă, căldura necesară fiind obținută prin arderea hidrogenului eliberat din reacție.



b) Oxidarea metanului cu aer la temperatura de $400-600^\circ$, în prezența oxizilor de azot drept catalizatori, constituie un procedeu industrial de obținere a aldehidei formice, foarte important pentru țara noastră:

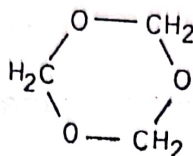


Aldehida formică nu se poate conserva în stare gazoasă pentru că în prezența urmelor de apă sau a altor impurități se polimerizează. Din această cauză în practică se folosește o soluție apoasă denumită curent formol, iar în Farmacopeea Română ed. a IX-a Solutio formaldehydi 40%. Se polimerizează și în soluție apoasă, dar reacția are loc cu o viteză mult mai mică. Aldehida formică se poate polimeriza fie liniar, formând diverși polimeri, dintre care cel mai important este para-formaldehida, fie ciclic, când formează trioximetilena.

Paraformaldehida se obține prin evaporarea soluțiilor apoase de formaldehidă în vid. Are o structură lineară, capetele catenei fiind stabilizate cu elementele apei: $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, în care $n = 10-50$.

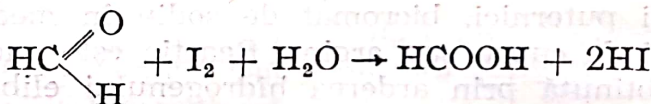
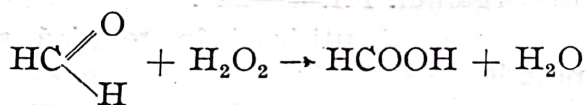
Este o pulvere albă, care la încălzire se depolimerizează.

Trioximetilena se obține din paraformaldehidă prin încălzire în vase închise, cu cantități mici de acid sulfuric.



Corp solid, cu miros plăcut, solubil în apă, cu P.t. = 64° . În Farmacopeea Română ed. a IX-a este prevăzută soluția de formaldehidă 40% căreia i se adaugă 10—12% alcool metilic, pentru împiedicarea polimerizării. Lichid limpede cu miros pătrunzător, miscibil cu apa în orice proporție.

Formaldehida are caracter reducător, fiind oxidată de apa oxigenată și de iod, la acid formic.



Aceste reacții pot servi la determinarea cantitativă.

Formaldehida este un bun dezinfectant, acționând prin precipitarea proteinelor. Este folosită pentru dezinfecția localurilor, lenjeriei, încăperilor etc. și la conservarea pieselor anatomice.

Lizoformul este o soluție de săpun și formaldehidă utilizată ca antiseptic extern.

1.1.7. FENOLI ȘI DERIVAȚI

Fenolii au fost mult folosiți în practica medicală, pentru acțiunea lor antiseptică puternică. În decurs de un secol de la introducerea fenolului în practica chirurgicală (Lister, 1867) numărul compușilor din această grupă a crescut foarte mult prin sinteza unor derivați mai activi și mai bine suportați de către organism. La această creștere numerică a contribuit foarte mult observația că introducerea de radicali alchil,

precum și substituirea de halogeni pe nucleul aromatic, conduc la intensificarea activității.

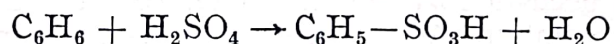
1.1.7.1. Fenolul, Phenolum. Substanță solidă, incoloră când este proaspăt distilată, colorată în roșu-brun după o conservare mai îndelungată, solubilă în apă (1 : 15). Amestecându-se fenol cu apă peste limita sa de solubilitate se obține un sistem eterogen separat în două straturi. Prin încălzire, sistemul se omogenizează datorită faptului că solubilitatea fenolului în apă crește odată cu temperatura, pentru ca la răcire sistemul să devină din nou eterogen. Temperatura la care are loc această omogenizare se numește temperatură critică. Când proporția de apă este de 10% se obține un lichid omogen, care este în realitate o soluție de apă în fenol. Soluțiile apoase au un pH ușor acid. Fenolul este foarte solubil în solvenții organici și în uleiuri. În prezența luminii și a aerului se oxidează, colorându-se în roșu-brun. P.t. = 41—42°, P.f. = 182°.

Cel mai vechi procedeu pentru obținerea fenolului este acela care valorifică gudroanele de ulei, folosindu-se în acest scop fracțiunile medii, care distilă între 170—240°.

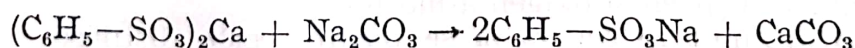
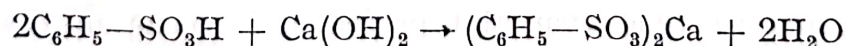
Cantitățile de fenol obținute din gudroanele de ulei sînt cu totul insuficiente și de aceea, astăzi, cele mai mari cantități se obțin prin sinteză. Sînt mai importante următoarele procedee industriale:

a) Metoda fuziunii alcaline, este procedeul de sinteză cel mai vechi care cuprinde următoarele trei faze: sulfonarea benzenului, fuziunea alcalină, separarea și purificarea fenolului.

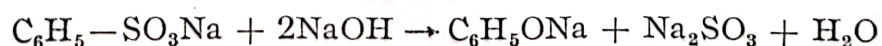
Sulfonarea benzenului se realizează cu un exces de acid sulfuric concentrat (98%) în vase de fontă, la temperatura de 62—68° și, în final, 80°, operația durînd 6—7 ore.



Apa formată în reacție diluează acidul sulfuric și cînd acesta ajunge la o concentrație de circa 66%, reacția de sulfonare se oprește. Pentru a preîntîmpina acest inconvenient se întrebuintează un exces de acid sulfuric concentrat. Separarea acidului benzensulfonic rezultat se realizează tratînd amestecul de reacție cu hidroxid de calciu (lapte de var). Excesul de acid sulfuric precipită sub formă de sulfat de calciu, iar benzensulfonatul de calciu trece în faza lichidă apoasă. Soluția de benzensulfonat de calciu, obținută după filtrare, se tratează cu carbonat de sodiu, se filtrează pentru a separa carbonatul de calciu format, iar soluția de benzensulfonat de sodiu se evaporă la sec.:



Fuziunea alcalină constă în tratarea benzensulfonatului de sodiu cu hidroxid de sodiu în soluție foarte concentrată, în vase de fontă, la 270°, iar în final 315°:

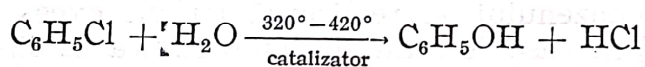


Fenoxidul de sodiu este ușor solubil în apă în timp ce sulfitul de sodiu anhidru este greu solubil. Datorită diferenței de solubilitate, fenoxidul de sodiu se extrage cu apă caldă, iar soluția obținută se acidulează cu acid sulfuric, pînă începe degajarea bioxidului de sulf. Fenolul se separă sub forma unui strat uleios brun și se purifică prin distilare în vid.

b) Cel de al doilea procedeu de sinteză este procedeul Raschig [39], aplicat pe scară industrială încă din anul 1930. Deși prezintă mare avantaj prin consumul mic de materii prime are în schimb dezavantajul de a necesita temperaturi și presiuni mari, ceea ce implică instalații costisitoare. Procedeul constă în următoarele faze: clorurarea benzenului, hidroliza clorbenzenului, separarea și purificarea fenolului.

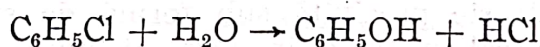
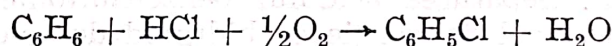
Clorurarea benzenului se face cu clor gazos în prezența de catalizatori acizi, cum sînt clorura de aluminiu, clorura ferică, fierul metalic etc. Reacția decurge ușor și cu randamente bune. Separarea monoclorbenzenului de diclorbenzen se face prin distilare fracționată.

Cea de a doua fază este hidroliza clorbenzenului. Derivații halogenați aromatici, datorită reactivității mici a atomului de halogen ai cărui electroni neparticipanți sînt implicați în conjugarea aromatică, hidrolizează numai în condiții energice. Inițial s-a încercat realizarea hidrolizei cu hidroxid de sodiu la 380° și sub presiune de 350 atmosfere. Randamentele erau mici și condițiile necesare acestei reacții foarte greu de realizat. Hidroliza clorbenzenului cu vaporii de apă la 320—420° în prezența catalizatorilor de hidroxid de aluminiu a dat rezultate mult mai bune, fiind astăzi folosită în procedeul industrial:

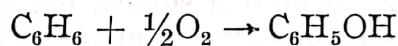


Pentru că în această fază de hidroliză, rezultă ca produs secundar acidul clorhidric, o îmbunătățire a acestui procedeu constă în clorurarea benzenului cu acid clorhidric în prezența oxigenului atmosferic și a catalizatorilor, reintroducînd astfel acidul clorhidric în ciclul de reacție.

În concluzie, primele două faze ale procesului Raschig pot fi rezumate astfel:



Însumînd aceste două ecuații, se obține reacția totală:

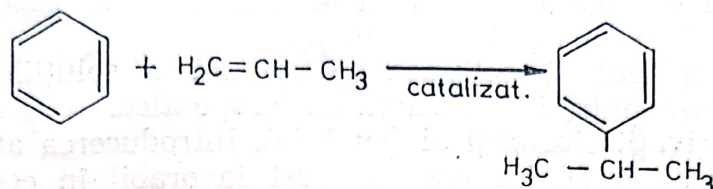


După cum se vede avantajul procedurii constă în faptul că se consumă numai benzen și oxigen atmosferic.

Fenolul obținut se separă și se purifică prin distilare.

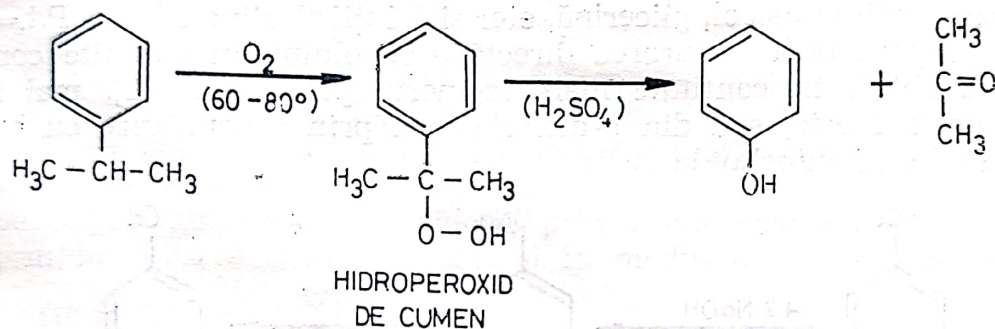
c) Cel de al treilea procedeu, cel mai modern și care se aplică și la noi în țară, la Borzești, este cunoscut sub numele de procedeul din cumen (izopropilbenzenul) și constă din următoarele faze: prepararea cumenului, obținerea hidroperoxidului de cumen, descompunerea acestui intermediar.

Cumenul se obține din benzen și propenă, izolată din gazele de cracare, trecând amestecul celor doi componenți, în fază lichidă, peste catalizatori, de obicei silicați de aluminiu sau acid sulfuric.



Amestecul de reacție este neutralizat și separat prin distilare în: benzen nereacționat, izopropilbenzen și un reziduu conținând di- sau polipropilbenzeni; aceștia din urmă se reciclează ca agenți de propilare.

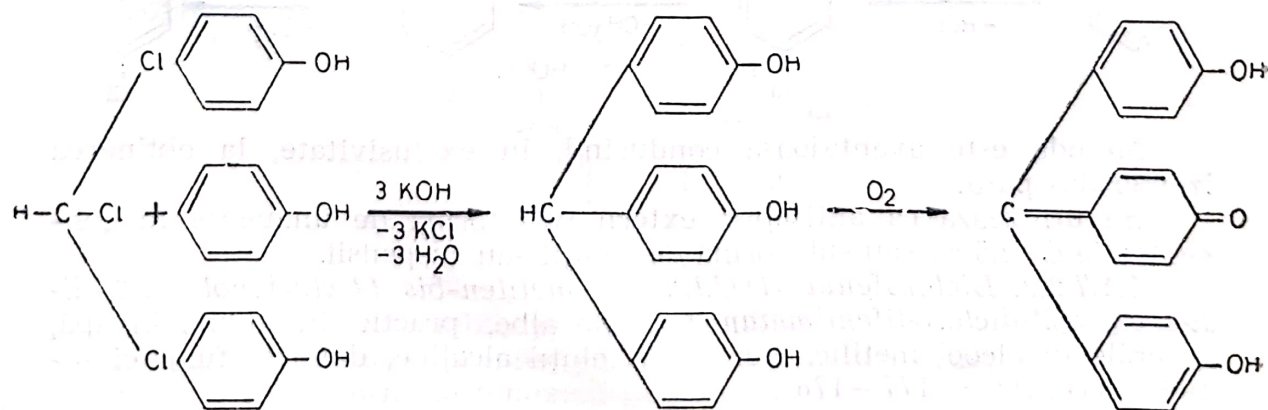
Cea de a doua fază a procedeului constă în oxidarea izopropilbenzenului cu oxigen atmosferic, la 60—80°, când $\frac{1}{2}$ sau $\frac{1}{3}$ din cumen trece în hidroperoxid de cumen:



În ultima fază amestecul de hidroperoxid de cumen și cumen este trecut peste H_2SO_4 sau H_3PO_4 sau alt acid, la o temperatură corespunzătoare pentru a se efectua descompunerea hidroperoxidului. Cumenul și acetona se separă din mediul acid prin distilare, iar izolarea și purificarea fenolului are loc după metodele obișnuite.

Procedeul este foarte avantajos și este aplicat pe scară industrială.

Cu clorură de fier (III), fenolul formează o colorație roșie-violetă, iar cu bromul, un precipitat alb-gălbui de 2,4,6-tribromfenol. Prin condensare cu cloroform, în mediu alcalin, formează o colorație roșie, datorită unui colorant din grupa aurinelor.



Fenolul este antiseptic, folosit sub formă de soluții apoase, uleioase, glicerinate sau unguente. Alături de alte antiseptice, cum sînt acidul salicilic, eucaliptolul, fenolul intră în constituția unor gargarisme. În stomatologie se utilizează sub forma unui amestec în părți egale împreună cu mentol și cocaină (soluție Bonain).

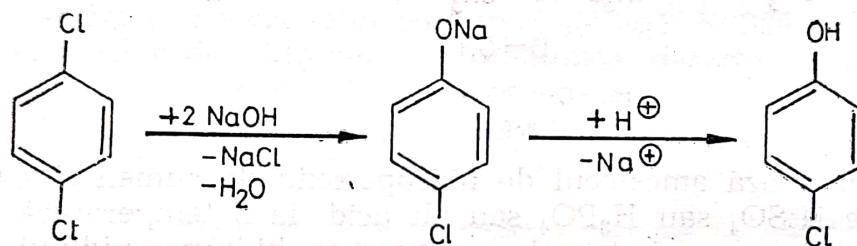
Mirosul neplăcut și acțiunea necrozantă a soluțiilor concentrate constituie un dezavantaj în utilizarea lui terapeutică.

1.1.7.2. Derivații clorurați ai fenolului. Introducerea atomilor de halogen în molecula fenolului are un efect favorabil în ceea ce privește acțiunea antiseptică, aceasta crescînd fără ca toxicitatea să crească în aceeași proporție.

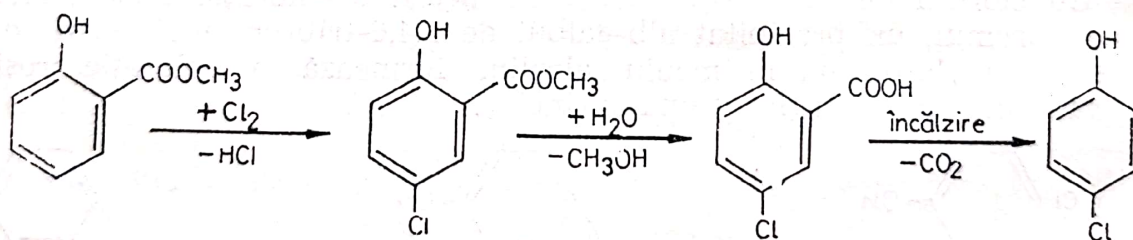
Dintre derivații halogenați, produsul pentaclorurat prezintă acțiunea antiseptică maximă. Dezavantajul acestor compuși este solubilitatea lor mică în apă, ceea ce face ca formele sub care se pot utiliza în practică să fie limitate.

1.1.7.2.1. *p*-Clorfenolul. Compus solid, cristalizat, greu solubil în apă, ușor solubil în alcool, glicerină, eter și soluții alcaline diluate. P.t.=43°.

Se prepară prin clorurarea directă a fenolului în anumite condiții pentru a obține în cantitate mare izomerul para [40], [41], mai activ decît izomerul orto, sau din *p*-diclorobenzen prin saponificare cu hidroxid de sodiu, în autoclav la 200°:



Un alt procedeu folosește ca materie primă salicilatul de metil care se clorurează, obținîndu-se 5-clorsalicilatul de metil. Acesta este hidrolizat, acidul 5-clorsalicilic rezultat se decarboxilează prin încălzire:

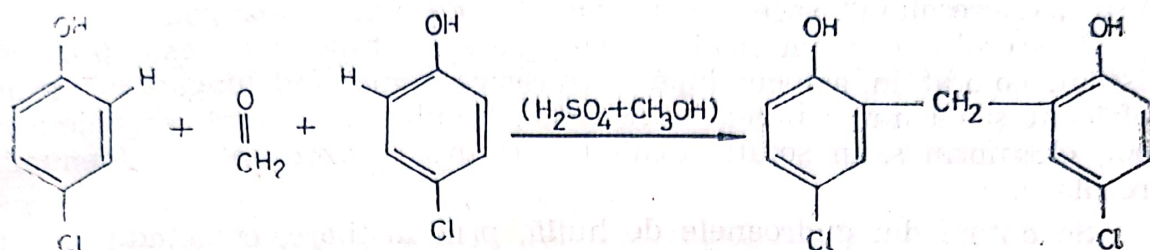


Metoda este avantajoasă conducînd, în exclusivitate, la obținerea izomerului para.

Se utilizează ca antiseptic extern sub formă de unguente în concentrație de 2,5 % sau sub formă de soluții sau suspensii.

1.1.7.2.2. Diclorofenul (D.C.I.), 2,2'-metilen-bis (4-clorfenol), 2,2'-dihidroxi-5,5'-diclorodifenilmetan. Cristale albe, practic insolubile în apă, solubile în alcool metilic, eter și în soluții alcaline, datorită funcției fenol libere. P.t. = 177—178°.

Se obține prin condensarea p-clorfenolului cu aldehida formică, în prezența acidului sulfuric, în mediu de alcool metilic [42], la temperatură scăzută:

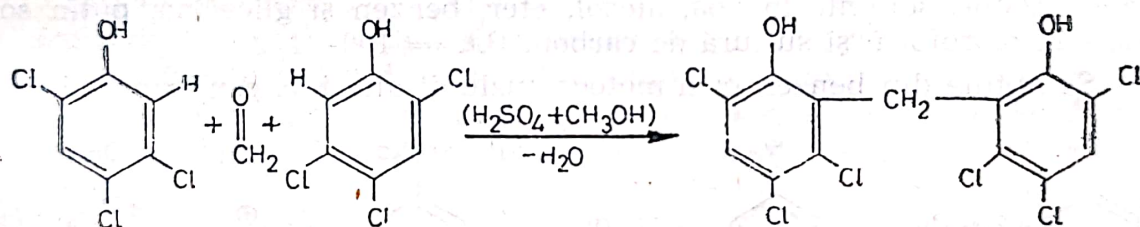


DICLOROFEN

Este dotat cu o foarte bună acțiune antiseptică, are însă dezavantajul că nu este solubil în apă. Având de asemenea acțiune fungică foarte bună este folosit sub formă de unguente în tratamentul unor micoze cutanate. Se administrează intern ca antihelmintic — tenifug — în doză unică de 0,5 g/8 kg corp.

1.1.7.2.3. *Hexaclorofen* (D.C.I.), 2,2'-metilen-bis-(3,4,6,-triclорfenol); 2,2'-dihidroxi, 3,3', 5,5', 6,6'-hexaclorodifenilmetan. Cristale albe, practic insolubile în apă, solubile în alcool, acetonă, uleiuri grase și soluții alcaline. P.t. = 164—165°.

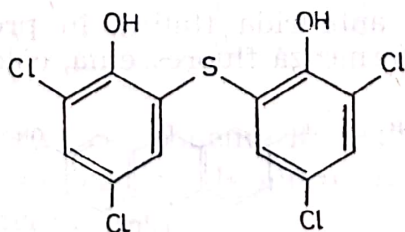
Se obține din 2,4,5,-triclорfenol, prin condensare cu aldehida formică, în prezența acidului sulfuric și în mediu de alcool metilic [43].



HEXACLOROFEN

Este un bun antiseptic, sarea monopotasică având coeficientul fenolic 125. Se folosește sub formă de suspensii sau soluții în diferiți solvenți organici în tratamentul afecțiunilor cutanate.

1.1.7.2.4. *Bitionol* (D.C.I.), 2,2'-tio-bis-(4,6-diclорfenol); bis-(3,5-diclорo-2-hidroxifenil) sulfură.



Pulvere cristalină, albă, practic insolubilă în apă, solubilă în solvenți organici, acetonă, propilenglicol, alcool, uleiuri grase etc., solubilă în soluții alcaline formând fenoxizii respectivi.

Are activitate bacteriostatică, fiind folosit în soluții sau suspensii, 1—3% în special în chirurgie.

1.1.7.3. Crezoli. În Farmacopeea Română ed. a IX-a este înscris produsul „Tricresolum”, care este un amestec de o,m și p-crezol.

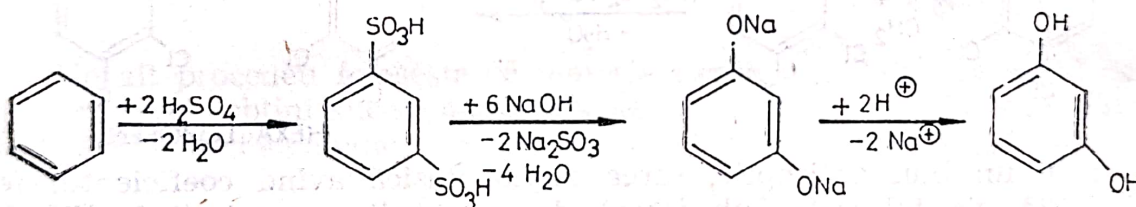
Tricrezolul este un lichid viscos, incolor atunci când este proaspăt distilat, colorat în galben după o conservare mai îndelungată, limpede, refrigerant și cu miros puternic de fenol. Solubil în solvenți organici: alcool, cloroform și în soluții alcaline formând fenoxizi solubili (denumiți crezolați).

Se obține din gudroanele de ulei, prin distilare, culegându-se porțiunea care trece între 195—205°. Componentele amestecului au următoarele puncte de fierbere o-crezol 190—191°; m-crezol 202—202°,8; p-crezol 201,8—202°. Din această cauză produsul oficial va conține în cea mai mare parte m- și p-crezol. Tricrezolul formează cu clorura de fier (III) o colorație albastră-violetă, datorită funcției fenolice, reacție care poate servi la identificare.

Posedă acțiune antiseptică mai puternică decât fenolul (coeficient fenolic 10) fiind mai puțin toxic și mai bine suportat de țesuturi. Se folosește ca antiseptic extern în diverse preparate, dintre care cele mai frecvent folosite sînt lizolul (crezol saponat), soluție de crezol și săpun de potasiu și creolina, emulsie apoasă de crezoli, fenoli și hidrocarburi.

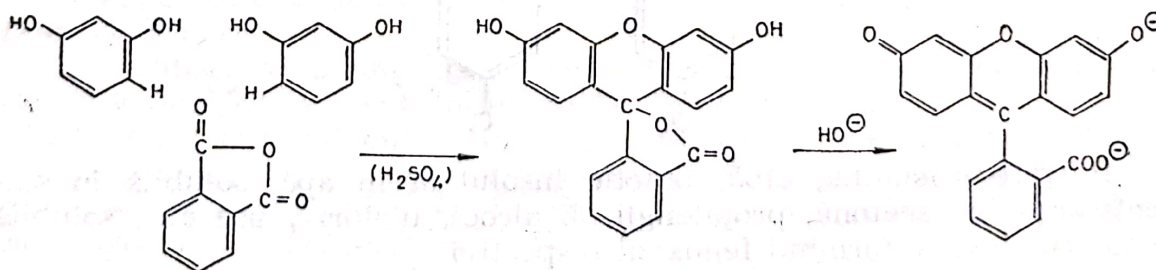
1.1.7.4. Rezorcinolul, Resorcinolum, rezorcină, 1,3-dihidroxibenzenul. Cristale incolor sau colorate în roz, cu gust dulceag la început și apoi amar arzător, solubile în apă, alcool, eter, benzen și glicerină, puțin solubile în cloroform și sulfură de carbon. P.t. = 109—112°.

Se obține din benzen prin metoda fuziunii alcaline, conform schemei:



Rezorcinolul formează cu clorura de fier (III) o colorație albastră-violetă, iar cu cloroformul, în mediu alcalin, un colorant roșu din grupa aurinelor, analog celui indicat la fenol (vezi 1.1.7.1.).

Prin condensare cu anhidrida ftalică, în prezența acidului sulfuric concentrat, rezorcinolul formează fluoresceină, colorant roșu.

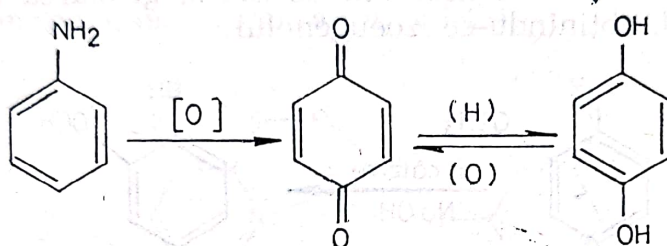


Se folosește ca antiseptic extern, indicat în diferite afecțiuni dermatologice, sub formă de unguente și soluții hidroalcoolice.

Intern nu poate fi administrat datorită acțiunii iritante asupra mucoasei tractului digestiv.

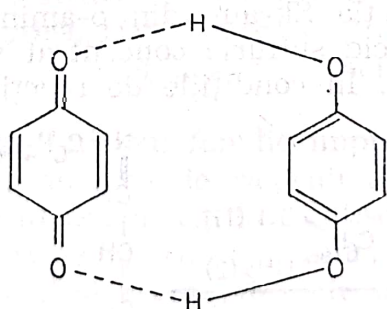
1.1.7.5. Hidrochinona, Hydrochinonum, 1,4-dihidroxibenzen. Substanță solidă, cristalizată, incoloră sau colorată în galben brun, fără miros, cu gust dulce, astringent. Solubilă în apă (5%), mai solubilă în alcool și în eter, puțin solubilă în cloroform. P.t. = 175°.

Se prepară prin reducerea benzochinonei, obținută prin oxidarea anilinei.



Hidrochinona fiind un reducător, așa cum rezultă din reacția de mai sus, reduce azotatul de argint la argint metallic, care se depune sub forma unui precipitat negru.

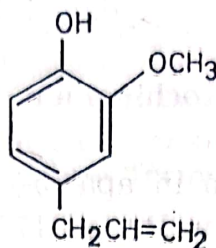
Reacția cu clorura de fier (III) decurge altfel decât cu ceilalți fenoli. Clorura de fier (III) oxidant slab, oxidează o mică parte de hidrochinonă la benzochinonă, apărând o colorație brună. În același timp apar cristale de culoare verde închis, cu luciu metalic de chinhidronă, compus de adiție al benzochinonei cu hidrochinona, greu solubil în apă, cu următoarea structură:



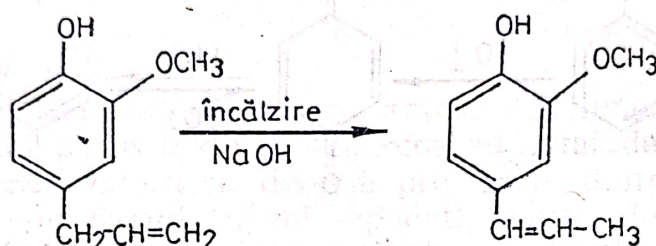
Natura legăturii dintre componente nu este pe deplin cunoscută. Se consideră că este vorba de legături de hidrogen și de o interacțiune între electronii π ai celor două nuclee.

Hidrochinona se folosește ca antioxidant, antiseptic extern și în cosmetică sub formă de loțiuni. Datorită caracterului reducător este întrebuințată în fotografie.

1.1.7.6. Eugenolul, 1-hidroxi-2-metoksi-4-alilbenzenul. Este eterul metilic al alilpirocatecholului. Lichid cu miros caracteristic de garoafe, greu



solubil în apă, solubil în solvenți organici: alcool, eter și în uleiuri grase. Prin încălzire în mediu de hidroxid de sodiu, gruparea alil se izomerizează în propenil, obținându-se izoeugenolul:

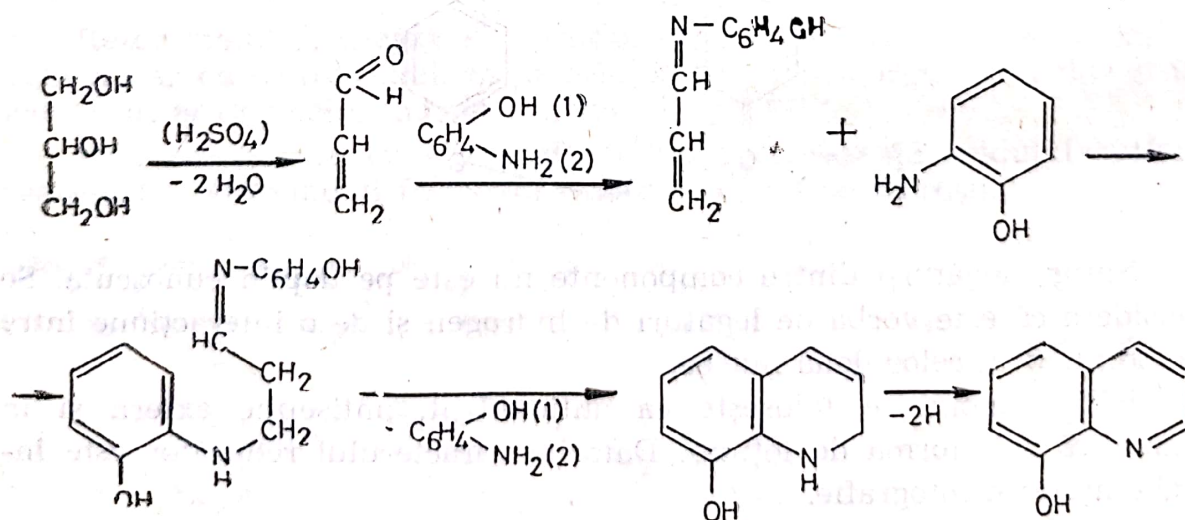


Este constituentul principal al uleiului volatil obținut din bobocii floralii ai speciei *Eugenia caryophyllata* din familia *Mirtaceae*.

Este întrebuințat ca antiseptic în stomatologie.

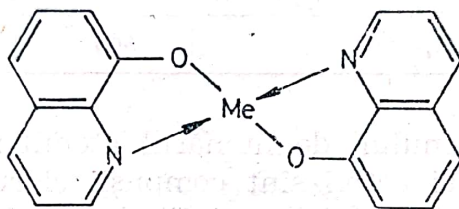
1.1.7.7. 8-Chinolinol, Oxichinol, Quinofenol, 8-hidroxichinolina. Pulveră cristalină galbenă sau cristale mari. P.t. = 76°, P.f. = în jur de 267°, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool, acetonă, cloroform și benzen. Având în moleculă o funcție cu caracter acid (hidroxilul fenolic) și o funcție bazică (atomul de azot heterociclic) se solubilizează atât în soluții alcaline, cât și în soluții acide.

Se obține prin reacția Skraup din o-aminofenol și glicerină, prin încălzire în mediu de acid sulfuric concentrat și în prezența unei mici cantități de nitrobenzen. În condițiile de reacție, glicerina se deshidra-



tează dînd acroleină, care se condensează cu o-aminofenolul formînd o bază Schiff. Printr-o reacție de adiție la baza Schiff formată, a unei noi molecule de o-aminofenol, se obține un intermediar, care se ciclizează formîndu-se 8-hidroxil-1,2-dihidrochinolina. Aceasta se dehidrogenează sub influența oxidantului slab — nitrobenzenul — rezultînd 8-hidroxi-quinolina.

8-Hidroxichinolina se poate obține și prin fuziunea alcalină a acidului 8-quinolin-sulfonic. Această metodă, ca dealtfel și sinteza Skraup dau randamente de 90% [44]. Hidroxichinolina, formînd chelați, greu solubili, cu foarte multe metale, se folosește în chimia analitică, sub denumirea de „oxină“, pentru identificarea și separarea metalelor, în special a aluminiului, zincului și magneziului. Chelații cu metalele cu număr de coordinație 4, au structură tetraedrică.



Se folosește ca antiseptic extern, obținîndu-se rezultate foarte bune, în tratamentul plăgilor, arsurilor și infecțiilor cutanate. Are și o acțiune antifungică.

Chinosolul este o sare a 8-hidroxichinolinei cu sulfatul acid de potasiu, $C_9H_7ON \cdot KHSO_4$. Este o pulbere de culoare galbenă, solubilă în apă, greu solubilă în alcool și în glicerină, practic insolubilă în eter.

Are acțiune antiseptică ca și 8-hidroxichinolina, avînd avantajul solubilității în apă. Se întrebuintează soluții diluate pentru gargară ($2 \cdot 10^{-3}$) sau pentru spălături.

1.1.7.8. Relații între structură și activitate în grupa compușilor fenolici cu acțiune antiseptică. Datorită marelui număr de compuși sintetizați în această grupă, se pot stabili unele concluzii privind relațiile între structură și activitate.

În general, gruparea hidroxil fenolic imprimă compușilor respectivi acțiune antiseptică. Introducerea de radicali alchil pe nucleul aromatic determină o creștere evidentă a acțiunii antiseptice. Această acțiune se mărește odată cu creșterea numărului atomilor de carbon ai radicalului, fiind maximă la compușii cu catene formate din 5—6 atomi de carbon (tabelul de la pag. 70). Compușii care conțin radicali superiori sînt mai puțin activi.

Introducerea unui al doilea hidroxil fenolic pe nucleu, conduce la scăderea activității antiseptice constatîndu-se paralel cu aceasta și o scădere a toxicității. Prin eterificarea unuia din cei doi hidroxili, activitatea antiseptică crește.

Prezența unui atom de halogen pe nucleul aromatic exaltă activitatea antiseptică a compusului. Această creștere este dependentă de elec-

Coeficientul fenolic al alchilfenolilor

Compusul	Bac. thyphosus	Staph. aureus
C_6H_5OH	1	1
p- C_6H_4-OH	2,5	2,2
p- $C_2H_5-C_6H_4-OH$	7,4	6
p- $C_3H_7-C_6H_4-OH$	21,6	16,5
p- $C_4H_9-C_6H_4-OH$	68	50
p- $C_5H_{11}-C_6H_4-OH$	197	139
p- $C_6H_{13}-C_6H_4-OH$	500	375

tronegativitatea halogenului, de numărul atomilor grefați și de poziția lor pe nucleu. Cei mai activi sînt compușii clorurați, mai puțin activi sînt compușii bromurați, cei iodurați fiind aproape inactivi. Poziția cea mai favorabilă, în cazul prezenței unui singur halogen, este para, iar activitatea crește odată cu numărul de halogeni din moleculă.

Concentrațiile active și coeficientul fenolic al clorfenolilor față de Staph. aureus

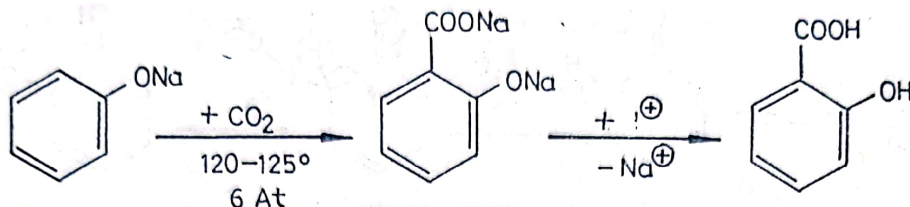
Substanța	Conc. activă	Coef. fenolic
Fenol	$12,5 \cdot 10^{-4}$	1
p-clorfenol	$5 \cdot 10^{-4}$	2,5
2,4-diclorfenol	$1 \cdot 10^{-4}$	12,5
2,4,6-triclorfenol	$0,25 \cdot 10^{-4}$	50
2,4,6-triclorfenol	$0,125 \cdot 10^{-4}$	100

1.1.8. ACIZI FENOLICI ȘI ESTERI AI ACIZILOR FENOLICI

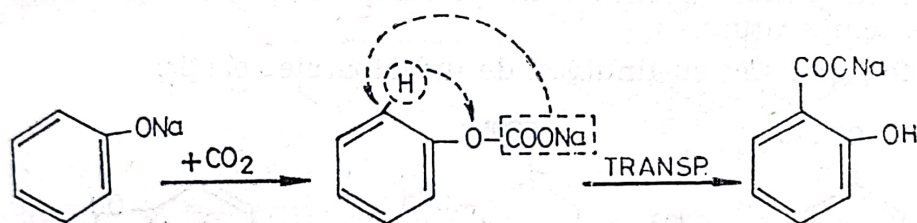
1.1.8.1. Acidul salicilic, Acidum salicylicum, acid o-hidroxibenzoic. Cristale aciculare mătăsoase sau pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust dulceag, apoi acru. Greu solubil în apă rece, mai solubil la cald, solubil în solvenți organici, alcool, eter, cloroform. Încălzit lent sublimă, iar la încălzire bruscă se descompune. Este antrenabil cu vapori de apă. P.t.=157—160°.

Acidul salicilic se obține prin sinteza Kolbe-Schmitt [45], [46], [47]. Fenoxidul de sodiu, perfect uscat, încălzit la 120—125°, sub presiune de

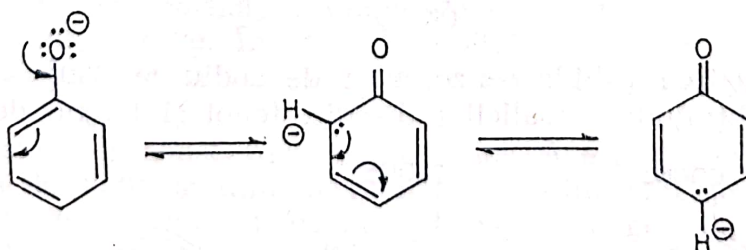
șase atmosfere, în prezență de bioxid de carbon, formează cu randamente bune, salicilatul de sodiu, din care, prin acidulare, se obține acidul salicilic.



Explicînd mecanismul acestei reacții, Schmitt arată că se formează intermediar un carbonat de sodiu și fenil, care apoi printr-o transpoziție intramoleculară, conduce la salicilatul de sodiu.

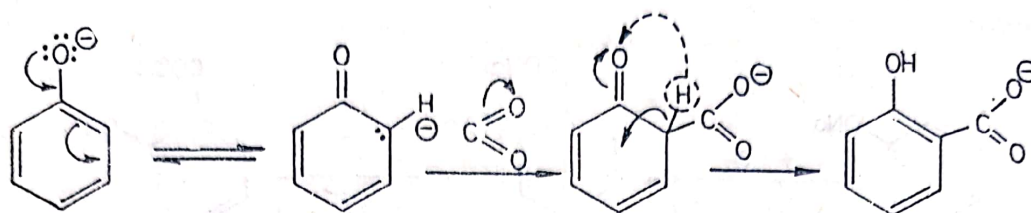


Acest mecanism nu este posibil deoarece carbonatul de fenil și de sodiu se descompune în fenoxid de sodiu și bioxid de carbon la temperatura de 80° , în timp ce reacția Kolbe-Schmitt are loc la 120° . De asemenea mecanismul dat de Schmitt este în contradicție cu teoria electronică a substituției aromatice acceptată astăzi. Într-adevăr, mecanismul sintezei Kolbe-Schmitt este explicat printr-o substituție tipică a nucleului cu un reactant electofil, bioxidul de carbon. Gruparea hidroxil prezentă pe nucleul aromatic, este donatoare de electroni producînd un efect +E, care conduce la creșterea densității electronice pe nucleu, în special în pozițiile orto și para. Efectul +E este mai puternic la ionul de fenoxid datorită sarcinii electrice negative, respingătoare de electroni.



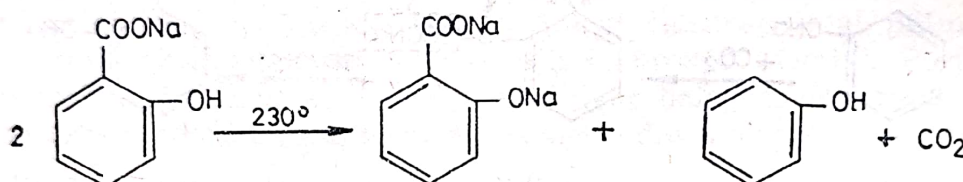
Bioxidul de carbon este un reactant electofil slab, datorită polarizării legăturii carbon-oxigen. El reacționează numai cu zonele cu densitate electronică mare cum sînt pozițiile orto și para ale ionului fenoxid

și nu reacționează cu fenolul, la care densitatea electronică este mai mică. Mecanismul reacției este următorul:



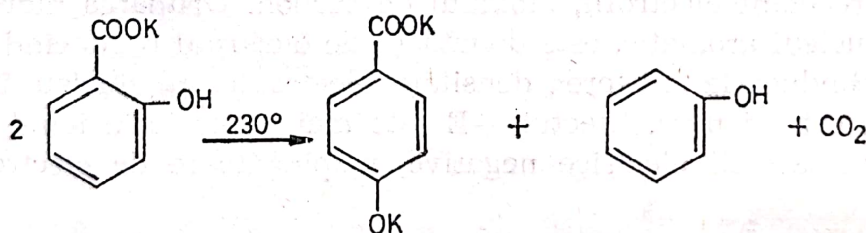
În sinteza Kolbe-Schmitt, o importanță deosebită o are și cationul intervenind în orientarea substituției în orto sau para. Fenoxidul de sodiu conduce la salicilat de sodiu, iar fenoxidul de potasiu la un amestec de salicilat și p-hidroxibenzoat de potasiu, în cazul în care se lucrează la temperatura de 125° . Ridicarea temperaturii la 230° conduce în exclusivitate la p-hidroxibenzoat de potasiu, compus termodinamic stabil la această temperatură.

Aceste fapte sînt susținute și de următoarele reacții:

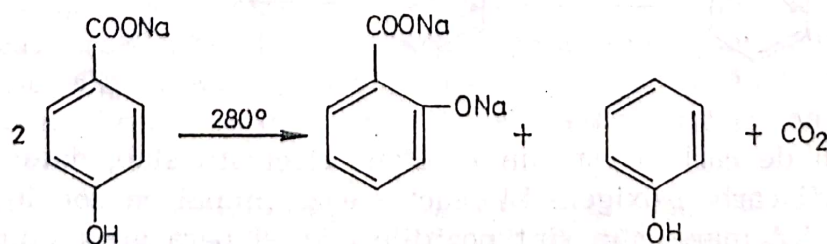


Încălzirea salicilatului de sodiu la 230° , conduce la salicilat disodic, fenol și bioxid de carbon.

Prin încălzirea salicilatului de potasiu la 230° , se produce o izomerizare obținându-se p-hidroxibenzoatul dipotasic, stabil la această temperatură.

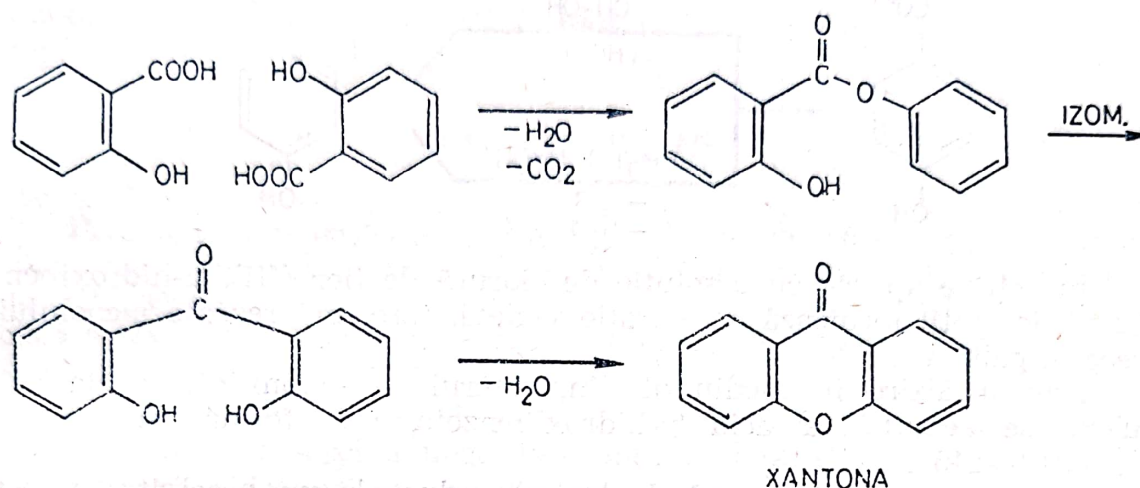


Prin încălzirea p-hidrobzenzoatului de sodiu la 280° se produce o izomerizare, obținându-se salicilat disodic, fenol și bioxid de carbon.

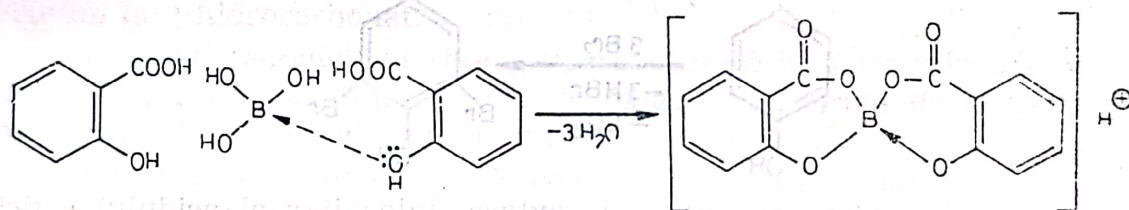


Purificarea acidului salicilic se poate face prin sublimare, prin antrenare cu vapori sau prin recrystalizare din apă.

Prin încălzirea acidului salicilic se formează inițial salicilat de fenil (salol), care la încălzire mai puternică se transformă în xantonă, produs cristalin cu P.t.=174°.



Cu clorura de fier (III), acidul salicilic formează o colorație albastră toarea structură (explicația formării acestui acid vezi 1.1.3.1.).



Cu clorura de fier (III), acidul salicilic formează o colorație albastră violetă, datorită grupei fenolice libere.

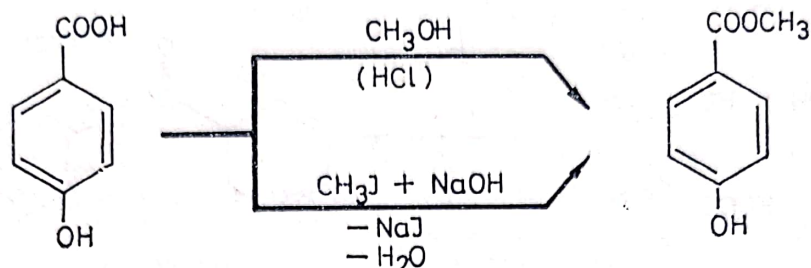
Acidul salicilic este folosit extern, avînd acțiune antiseptică puternică, generată de faptul că blochează sinteza acidului pantotenic, factor indispensabil dezvoltării microorganismelor. Este întrebuințat în diverse afecțiuni cutanate sub formă de unguente sau soluții, asociat și cu alte substanțe medicamentoase. În soluții diluate se folosește în gargarisme și pentru spălături, iar în soluții concentrate are acțiune keratolică și descuamantă.

Se folosește și la conservarea alimentelor. Are însă acțiune antienzimatică. Sarea de sodiu și unii derivați ai acidului salicilic sînt utilizați în tratamentul reumatismului, ca medicamente analgezice-antipiretice.

1.1.8.2. Nipagin, Methylum p-hydroxybenzoicum, Methyli p-hydroxybenzoas, p-hidroxibenzoat de metil. Substanță cristalină, cu miros slab caracteristic și cu gust arzător, solubilă în apă, mai solubilă în alcool, eter, acetonă. Soluțiile apoase au reacție neutră sau slab acidă. P.t. = 125—129°.

Se prepară prin esterificarea acidului p-hidroxibenzoic, obținut prin sinteza Kolbe-Schmitt, cu alcool metilic în prezența acidului clorhidric gazos.

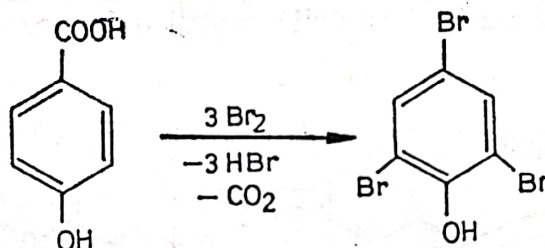
Se poate obține și prin tratarea acidului p-hidroxibenzoic cu iodură de metil în mediu alcalin.



În soluție apoasă cu o soluție de clorură de fier (III), p-hidroxibenzoatul de metil formează o colorație violetă, care, în prezența alcoolului, trece în galben.

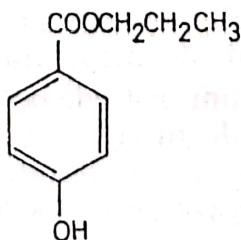
Prin încălzire în mediu alcalin, esterul se saponifică, iar la acidulare se separă, ca acid p-hidroxibenzoic, sub formă de cristale. P.t.=212—215°.

Tratarea acidului cu apă de brom conduce la un precipitat galben de 2, 4, 6-tribromfenol.



Se întrebuințează ca antiseptic extern, înlocuitor al acidului salicilic, față de care are avantajul unei puteri antiseptice mai mari și a unei toxicități mai scăzute. Este complet inofensiv pentru om și poate fi folosit la conservarea alimentelor și a unor preparate farmaceutice, cum sînt siropurile, soluțiile de gelatină, unguentele. Pentru conservarea siropurilor se folosește în concentrație de $0,5 \cdot 10^{-5}$ — $1,5 \cdot 10^{-3}$, pentru soluțiile de gelatină 10^{-3} — $1,5 \cdot 10^{-3}$, iar pentru unguente 10^{-3} — $2 \cdot 10^{-3}$. A fost preconizat și în tratamentul tricofitiei, sub forma unei soluții alcoolice 5%.

1.1.8.3. Nipasol (M), Propilyum p-hydroxybenzoicum, Propylîi p-hydroxybenzoas, p-hidroxibenzoatul de propil. Pulbere cristalină albă, fără



miros și cu gust arzător. Aplicat pe limbă produce o senzație de anestezie trecătoare. Foarte greu solubil în solvenți organici, alcool, eter, cloroform, solubil în soluții alcaline, P.t. = 95—98°. Se obține din acid p-hidroxi-benzoic și alcool propilic.

Proprietățile sale chimice sînt asemănătoare cu ale p-hidroxibenzoatului de metil, folosindu-se în aceleași scopuri ca și esterul metilic, fiind mai activ decît acesta și tot atît de bine tolerat de organism.

1.1.9. DETERGENȚI

Prin agenți detergenți se înțeleg substanțele care conțin în moleculă o grupare polară hidrofilă și o grupare nepolară hidrofobă, care datorită acestei structuri au proprietatea de a coborî tensiunea superficială a apei, fiind agenți de udare, emulgatori și dispersanți valoroși. Detergenții pot fi grupați după structura lor astfel:

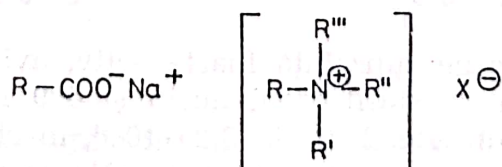
a) Agenți anionici activi, în structura cărora intră ca grupare polară hidrofilă cu sarcină negativă, ionul carboxilat sau ionul sulfonat, iar gruparea hidrofobă este un lanț hidrocarbonat cu peste opt atomi de carbon. În această grupă sînt cuprinse săpunurile obișnuite.

b) Agenți cationici activi, în care gruparea polară hidrofilă are sarcină pozitivă fiind un ion de amoniu cuaternar, iar gruparea hidrofobă este un lanț hidrocarbonat.

c) Agenți neionici, la care gruparea polară este neionizabilă și este reprezentată de mai mulți atomi de oxigen sub formă de grupare eter și o grupare hidroxil alcoolic terminal.

Dintre aceste trei grupe de compuși, au acțiune antiseptică, și sînt folosiți în acest scop, numai agenții cationici activi, ceilalți avînd o acțiune slabă și limitată numai la bacteriile grampozitive.

Agenții cationici, a căror cercetare a fost inițiată de Domagk în anul 1935, sînt denumiți și săpunuri inverse pentru că, așa cum s-a arătat mai sus, gruparea polară hidrofilă la săpunul obișnuit are sarcină negativă în timp ce la săpunul invers are sarcină pozitivă. În aceste reprezentări, R este un radical hidrocarbonat, iar R', R'' și R''' sînt radicali alchil sau aralchil, dintre care unul este format dintr-o catenă lungă de minimum opt atomi de carbon.



Agenții cationici activi au o acțiune bacteriostatică și bacterică pu-
ternică atît asupra germenilor grampozitivi cît și asupra celor gramne-

gativi, fiind în același timp lipsiți de toxicitate față de organismele superioare.

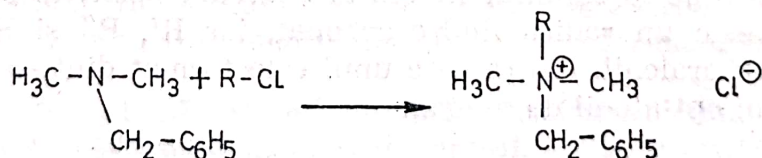
Mecanismul de acțiune este puțin cunoscut. Fiind agenți tensio-activi este posibil ca ei să acționeze asupra membranei microorganismelor împiedicând o serie de procese metabolice care au loc la suprafața membranei. De asemenea, s-a dovedit că agenții cationici activi denaturează proteinele prin legarea cationului de centrele cu sarcini negative ale acestora. Este posibil ca în același fel să se producă și o inactivare a enzimelor prin blocarea centrilor activi ai acestora de către ionul pozitiv al sării cuaternare de amoniu.

Acțiunea antiseptică a compușilor cuaternari de amoniu este maximă, atunci când unul dintre substituenți la atomul de azot este radicalul benzil, iar altul este un radical alifatic cu catenă conținând 8—18 atomi de carbon. Astfel, compușii cu radicalul cetil ($\text{—C}_{16}\text{H}_{33}$) s-au dovedit foarte activi. Ceilalți radicali au mai puțină importanță pentru acțiunea antiseptică și pot fi diferiți sau identici.

Anionul nu are un rol direct în producerea acțiunii antiseptice, ci numai în măsura în care influențează proprietățile fizice ale compusului, în special solubilitatea. Cel mai frecvent se întâlnesc ionii de clorură și bromură, mai puțin ionul de iodură, care formează compuși cu o solubilitate mai mică.

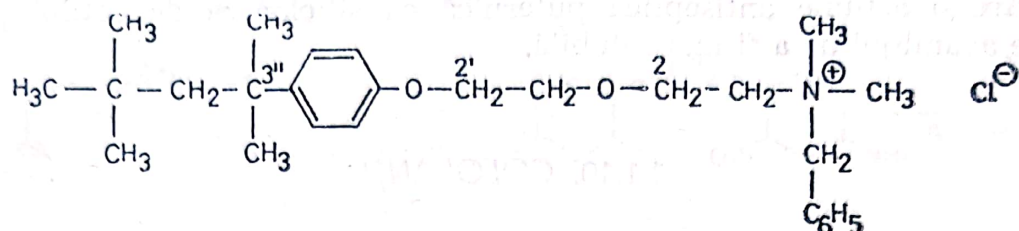
1.1.9.1. Clorura de benzalconiu (D.C.I.), Zefirol, clorură de dimetilbenzilalchilamoniu. Din punct de vedere chimic este un amestec de mai mult substanțe, care toate corespund formulei generale de mai jos în care R este un radical alchil saturat, cu un număr par de atomi de carbon cuprins între 8 și 18. Este o pulvere amorfă de culoare albă-gălbui, cu miros aromatic, ușor solubilă în apă, alcool și acetonă, mai greu solubilă în benzen, practic insolubilă în eter.

Se prepară din benzildimetilamină, care se cuaternizează cu cloruri de alchil, obținute din acizii grași naturali prin hidrogenare până la alcoolii și apoi prin clorurare [48]. Deci în această sinteză se folosește un amestec de cloruri de alchil omoloage, ceea ce face ca clorura de benzalconiu să nu fie un produs unitar.



Este un antiseptic de suprafață foarte activ, având un coeficient fenolic ridicat, 407 față de stafilococul auriu și 429 față de bacilul tific; este folosit în soluții diluate, $1 \cdot 10^{-4}$ — $0,25 \cdot 10^{-4}$, în chirurgie pentru spălarea și sterilizarea instrumentelor, pentru spălarea miinilor, pentru sterilizarea câmpurilor operatorii etc. În diluții mari este întrebuințat ca antiseptic pentru mucoase. Este inactiv asupra sporilor.

1.1.9.2. Clorura de benzetoniu (D.C.I.), Femerol, clorura de dimetil-benzil-2-[2'-(p-1'',1'',3'',3''-tetrametil-butilfenoxil)etoxi]-etilamoniu.

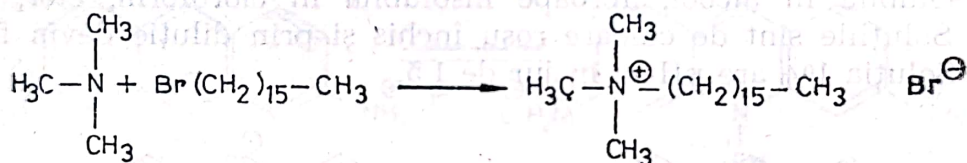


Substanță cristalizată în plăci hexagonale, ușor solubilă în apă, alcool, acetonă și cloroform. Soluțiile apoase au un pH acid, o soluție apoasă 10% are pH-ul cuprins între 4,8—5,5. P.t. = 165°.

Este întrebuințat ca antiseptic în soluții diluate 10^{-3} — $2 \cdot 10^{-4}$.

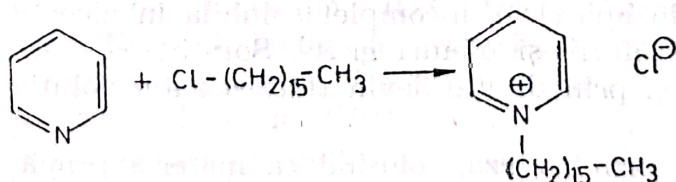
1.1.9.3. Bromura de cetrimoniu (D.C.I.), Cetavlon, bromura de cetil-trimetilamoniu. Pulvere voluminoasă de culoare alb-gălbuie, solubilă în apă, dând soluții cu pH 5—6, solubilă în alcool etilic și metilic. Produsul întrebuințat conține aproximativ 80% bromură de cetil-trimetilamoniu și 20% alte săruri cuaternare cu radicali mai mari, săruri anorganice și apă.

Se obține din trimetilamină prin cuaternizare cu bromură de cetil [49]:



Compusul este dotat cu acțiune antiseptică locală în soluții diluate $2 \cdot 10^{-3}$ — 10^{-4} .

1.1.9.4. Clorură de cetilpiridinium (D.C.I.), Ceprin. Pulvere albă, cristalină, ușor solubilă în apă, alcool și cloroform, greu solubilă în benzen și eter. Soluțiile apoase au pH acid: o soluție 10% are pH-ul ~ 6. Cristalizează cu o moleculă de apă. P.t.=80°. Se obține din piridină prin cuaternizare cu clorură de cetil.



Este folosită ca antiseptic în soluții diluate 10^{-3} — 10^{-5} pentru sterilizarea instrumentelor și a diferitelor obiecte.

1.1.9.5. Bromura de cetilpiridinium, Bromocet. Pulvere albă, solubilă în apă, alcool și cloroform.

Se prepară printr-o metodă similară, în reacție întrebuintându-se bromura de cetil.

Are o acțiune antiseptică puternică ca și clorura de cetilpiridiniu și are avantajul de a fi mai solubilă.

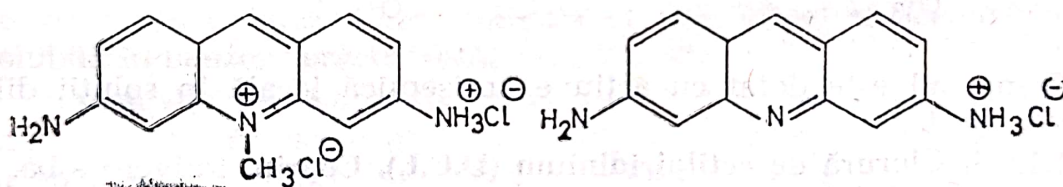
1.1.10. COLORANȚI

Foarte multe dintre substanțele colorante au acțiune bacteriostatică sau bactericidă, însă sînt mai puțin folosite, tocmai din cauza puterii lor tinctoriale.

Menționăm că observațiile lui Paul Ehrlich asupra acțiunii antibacteriene a unor substanțe, observație de importanță capitală pentru dezvoltarea chimioterapiei, a fost făcută asupra coloranților.

Astăzi se folosesc puține materii colorante pentru acțiunea lor antiseptică și dezinfectantă.

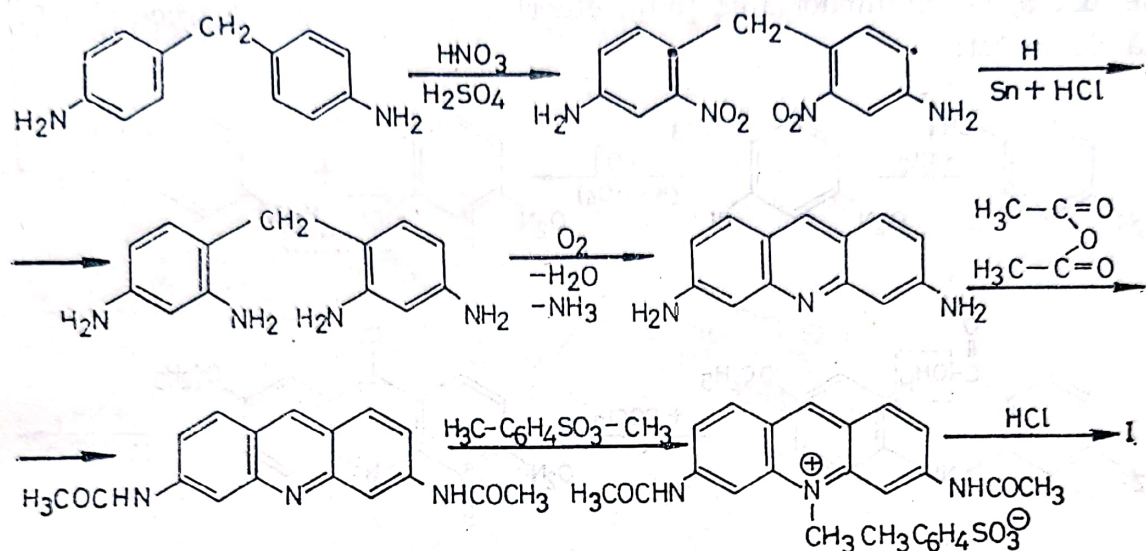
1.1.10.1. Acriflavina (D.C.I.), Tripaflavina, Gonacrina. Produsul întrebuintat în practică este un amestec de clorhidrat de clorură 3,6-diamino-10-metilacridiniu și de clorhidrat de 3,6-diaminoacridină (proflavină). Pulvere cristalină de culoare roșu închis către brun, solubilă în apă (1:3), solubilă în alcool, aproape insolubilă în cloroform, eter, uleiuri grase. Soluțiile sînt de culoare roșu închis și prin diluție devin fluorescente. Soluția 1% are pH-ul în jur de 1,5.



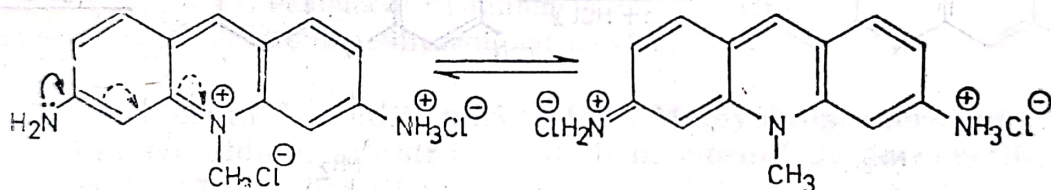
Acriflavina bază, denumită și acriflavină neutră, este un amestec de clorură de 3,6-diamino-10-metilacridiniu și de 3,6-diaminoacridină. Este o pulbere granuloasă de culoare portocaliu închis, fără miros, cu gust amar, solubilă în apă (1:3), incomplet solubilă în alcool, aproape insolubilă în eter, cloroform și uleiuri grase. Soluțiile apoase sînt de culoare roșu-portocaliu și prin diluție devin fluorescente. Soluția 1% are un pH în jur de 3,5.

Se prepară prin sinteză, folosind ca materie primă p,p'-diaminodifenilmetanul, care se nitrează în prezența acidului sulfuric, obținîndu-se dinitro-derivatul. Acesta se reduce la 2, 2', 4, 4'-tetraaminodifenilmetan, compus care, prin încălzire la 170° în prezența oxigenului, se ciclizează, conducînd la 3,6-diaminoacridină. După protejarea grupărilor amino prin acetilare cu anhidridă acetică, 3,6-diacetilaminoacridina se metilează cu

p-toluensulfonatul de metil. Derivatul N-metilat rezultat prin tratare cu acid clorhidric se hidrolizează obținându-se clorhidratul clorurei de 3,6-diamino-10-metilacridinium.



Pentru explicarea culorii se admite existența unei structuri chinonice:

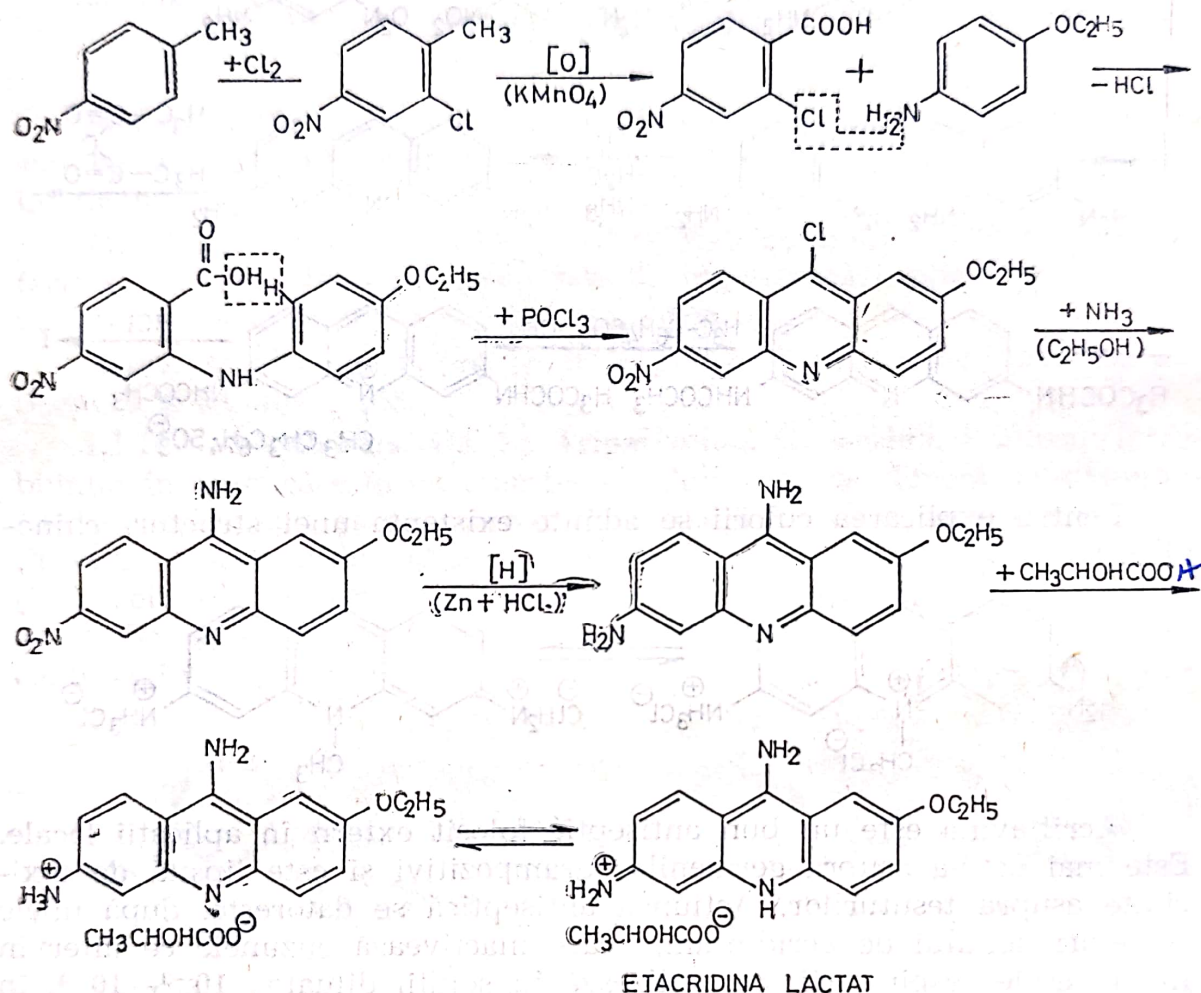


Acriflavina este un bun antiseptic folosit extern în aplicații locale. Este mai activă asupra germenilor grampozitivi și este lipsită de toxicitate asupra țesuturilor. Acțiunea antiseptică se datorește, după unele cercetări, ionului de acridinium, care inactivează enzimele ce intervin în procesele respiratorii. Se utilizează în soluții diluate 10^{-3} — 10^{-4} , în unguente sau în pulberi, pentru dezinfectia pielii, mucoaselor sau diferitelor plăgi.

1.1.10.2. Lactatul de etacridină (D.C.I.), Aethacridinum lacticum, Aethacridini lactas, Rivanol, lactat de 2-etoxi-6,9-diaminoacridină. Pulveră cristalină, de culoare galbenă, fără miros și cu gust amar. P.t.=235° (cristalele se închid la culoare la 200°). Solubilă în apă, mai greu în alcool, practic insolubilă în eter. Soluțiile apoase au un pH acid, sînt de culoare galbenă și prezintă fluorescență verde.

Se prepară, folosind ca materie primă 4-nitrotoluenul care se clorurează, iar 2-cloro-4-nitrotoluenul obținut, se oxidează cu permanganat de potasiu în mediu acid, la acid 2-cloro-4-nitrobenzoic. Acesta este condensat cu p-fenetidină, în mediu alcalin (carbonat de potasiu), iar

amina secundară obținută se ciclizează în prezența oxiclururei de fosfor. 2-Etoxi-6-nitro-9-cloroacridina se tratează cu amoniac în soluție alcoolică și apoi se reduce cu hidrogen (zinc și acid clorhidric), obținându-se 2-etoxil-6, 9-diaminoacridina [50]), etacridina bază, care se trece sub formă de lactat:

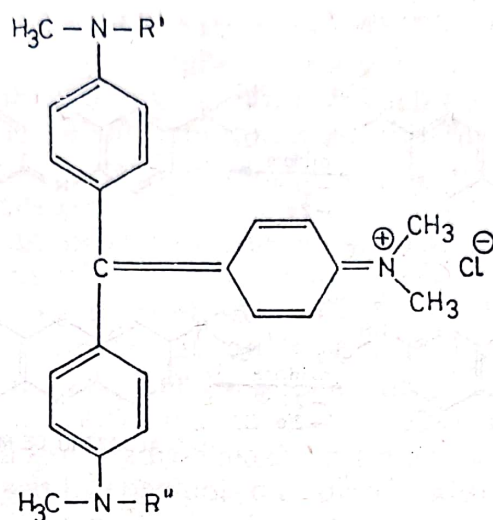


Se folosește ca medicament antiseptic în aplicații locale sub formă de soluții diluate: 1 500 — 1 : 4⁻³.

1.1.10.3. Clorura de metilrozaniolină (D.C.I.), Methylrosanilinium chloratum, Methylrosanilini chloridum, Pyoctaninum coeruleum, violet de gentiana, violet de metil, Piocetanina. Produsul folosit este un amestec de cloruri de hexametil-p-rozanilină (cristal violet), pentametil-p-rozanilină și cantități mici de tetrametil-p-rozanilină.

Pulvere cristalină, fără miros, gust amar, de culoare verde închis, cu reflexe metalice, solubilă în apă, alcool, cloroform și glicerină, insolubilă în eter. Soluțiile sînt puternic colorate în violet.

Este folosită ca antiseptic extern, mai puțin în administrare internă, fiind activă împotriva germenilor grampozitivi și împotriva ciupercilor. Se întrebuințează sub formă de soluții, 10^{-3} — 10^{-4} , în tratamentul micozelor cutanate, piodermitelor și rănilor infectate. Intern are acțiune antihelmintică împotriva oxiurilor.

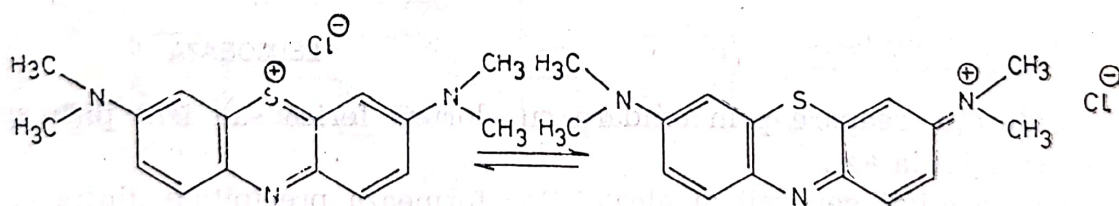


Cristal violet: $R' = CH_3$; $R'' = CH_3$

Pentametiltrozanolina: $R' = H$; $R'' = CH_3$

Tetrametiltrozanolina: $R' = H$; $R'' = H$

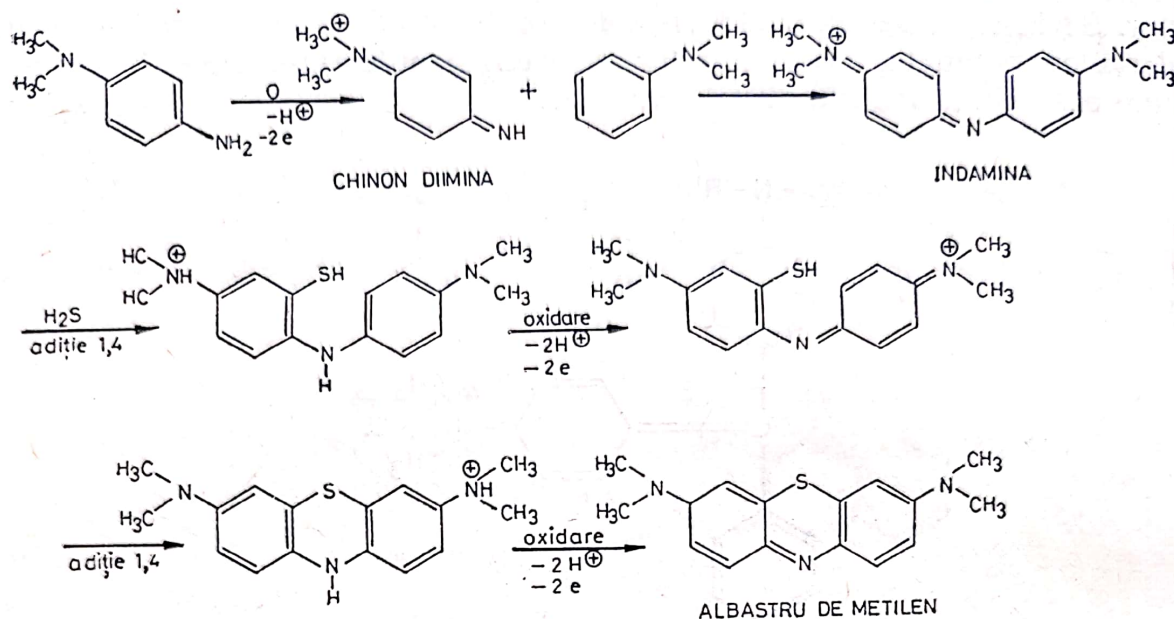
1.1.10.4. Clorura de metiltionină (D.C.I.), Methylenum caeruleum, Methylthioninii chloridum, albastru de metilen, clorură de tetrametiltionină, clorură de 2,7-bis (dimetilamino) fenotiazină. Este un derivat de fenotiazină avînd următoarea structură:



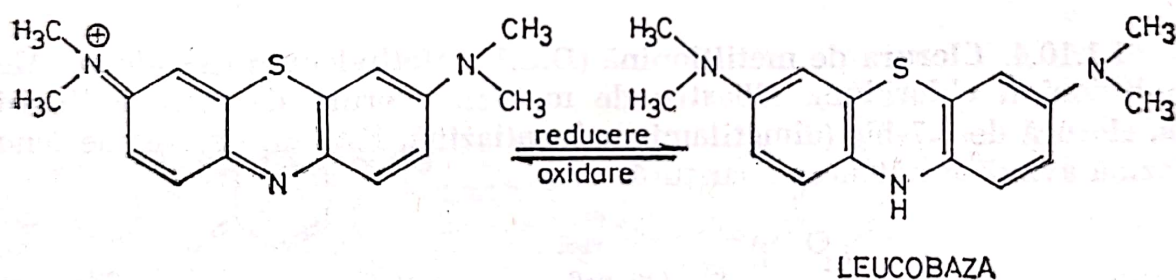
Pulvere cristalină sau cristale mari de culoare verde închis, cu lustru și reflexe metalice, fără miros și cu gust slab amar. Este solubilă în apă, colorînd-o în albastru, mai greu solubilă în alcool, foarte greu solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter.

Se prepară plecînd de la N, N-dimetil-p-fenilendiamină și dimetil-anilină, prin oxidare cu clorură ferică, în prezența hidrogenului sulfurat. Inițial se formează o chinondiimină, care, cu dimetilanilina, conduce la o indamină. Aceasta, prin aditii 1,4 și oxidări succesive, conduce la albastru de metilen.

Șirul reacțiilor este următorul:



Soluția apoasă prin reducere ($\text{Zn}-\text{HCl}$) se decolorează datorită formării leucobazei.



Colorația reapare prin oxidare cu clorură ferică sau lent prin agitare soluției la aer.

Cu reactivii generali ai alcaloizilor formează precipitate dintre care picratul, combinație echimoleculară, este bine caracterizat și poate servi la dozarea gravimetrică.

Clorura de metiltionină are o acțiune farmacodinamică complexă: excită centrul respirator și circulator, este un parasimpatolitic, are acțiune hipertermică, intervine în procesele de oxido-reducere.

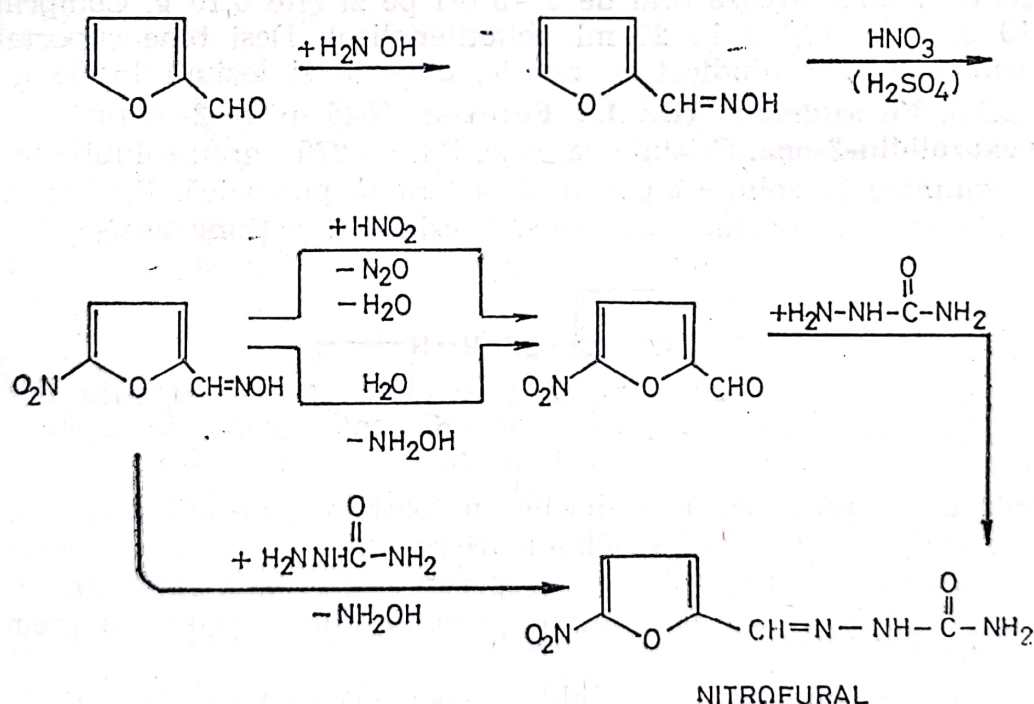
Este folosit însă îndeosebi ca antiseptic extern și intern. Ca dezinfectant al pielii și mucoaselor sînt utilizate soluțiile 0,5—50%, iar intern se administrează în doze de 0,1 g, de 3—4 ori pe zi, ca antiseptic urinar și ca antidot al intoxicațiilor cu cianuri.

1.2. ANTISEPTICE FOLOSITE INTERN

1.2.1. DERIVAȚI AI NITROFURANULUI (51), (53)

1.2.1.1. Nitrofur (D.C.I.), Nitrofurazona, Nitrofur, 5-nitro-2-furaldehid-semicarbazona. Compus galben, cristalin, fără miros, gust amar, cu P.t. = 236—250°. Sub acțiunea luminii se închide la culoare. Este foarte puțin solubil în apă (1 : 4200), ceva mai solubil în alcool (1 : 590), practic insolubil în cloroform și eter, solubil în acid acetic și în soluții alcaline când se colorează în roșu.

Se obține după un procedeu studiat și la noi în țară, care folosește ca materie primă furfuralul, compus ușor accesibil după hidroliza acidă a tărițelor, a cocenilor de porumb sau a cojilor de floarea soarelui. Furfuralul, prin tratare cu clorhidrat de hidroxilamină, este transformat în oximă, care supusă nitrării conduce la 5-nitrofurfuraldoximă, intermediar, care, fie că se tratează cu acid azotos, când se elimină protoxid de azot și apă, fie că se hidrolizează, conduce la 5-nitrofurfuraldehidă. Acesta în prezența semicarbazidei dă nitrofurul care se poate obține însă mai simplu prin tratare directă a 5-nitrofurfuraldoximei cu semicarbazida:



Produsul este stabil în soluție apoasă și nu se descompune la sterilizare. În prezența hidroxizilor alcalini se colorează în roșu, proprietate care poate fi folosită pentru dozarea colorimetrică. Prin încălzire în prezența acizilor minerali se descompune.

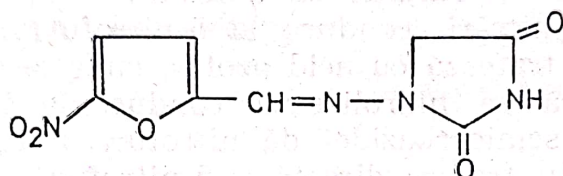
Este bacteriostatic și bactericid puternic, activ în infecțiile stafilococice, streptococice, în febra tifoidă, infecții intestinale, dizenterie bacilară etc. Este de asemeni indicat în infecțiile urinare, cistite, uretrite.

Deoarece irită mucoasa stomacală se administrează în capsule keratinizate, 1—3 g pe zi, repartizat în mai multe doze.

Se mai folosește ca dezinfectant buco-faringian sub formă de bomboane, în stomatite etc. Este un antiseptic de suprafață întrebuințat sub formă de unguente și pulberi. În amestec cu unele sulfamide, se folosește în tratamentul plăgilor infectate, arsuri, infecții etc. Este activ în gangrena gazoasă și în infecțiile cu *Trichomonas vaginalis*.

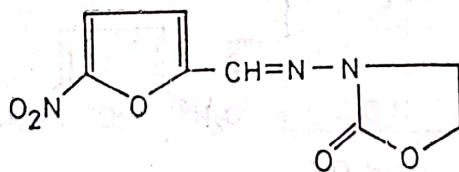
În medicina veterinară este util în tratamentul tripanosomiazelor.

1.2.1.2. Nitrofurantoina (D.C.I.), Furadantin, N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoina. Compus galben-portocaliu, P.t. = 251—253°, foarte greu solubil în apă, mult mai solubil în soluții alcaline. Este un puternic antiseptic urinar folosit în nefrite, cistite, prostatite acute și



cronice. Se administrează oral de 3—6 ori pe zi câte 0,10 g. Comprimate de 0,10 g, fiole 0,10 g în 20 ml polietilenglicol. Deși bine suportat de organism, este contraindicat în anurie, oligurie și leziuni locale grave.

1.2.1.3. Furazolidona (D.C.I.), Furoxon, N-(5'-nitro-2-furfuriliden)-3-aminooxazolidin-2-ona. Cristale galbene, P.t. = 275°, greu solubile în apă. Se descompune în soluție alcalină și la lumină puternică. Produs foarte activ față de *Trichomonas vaginalis*. Prezintă și acțiune antiseptică in-



testinală avînd un spectru antibacterian foarte larg: stafilococi, streptococi, *E. coli*, *Salmonella*. Se administrează 0,40 g pe zi, repartizat în patru doze. În doze mai mici este suportat și de copii. În timpul tratamentului trebuie evitat alcoolul, în prezența căruia provoacă greață și roșeața feței.

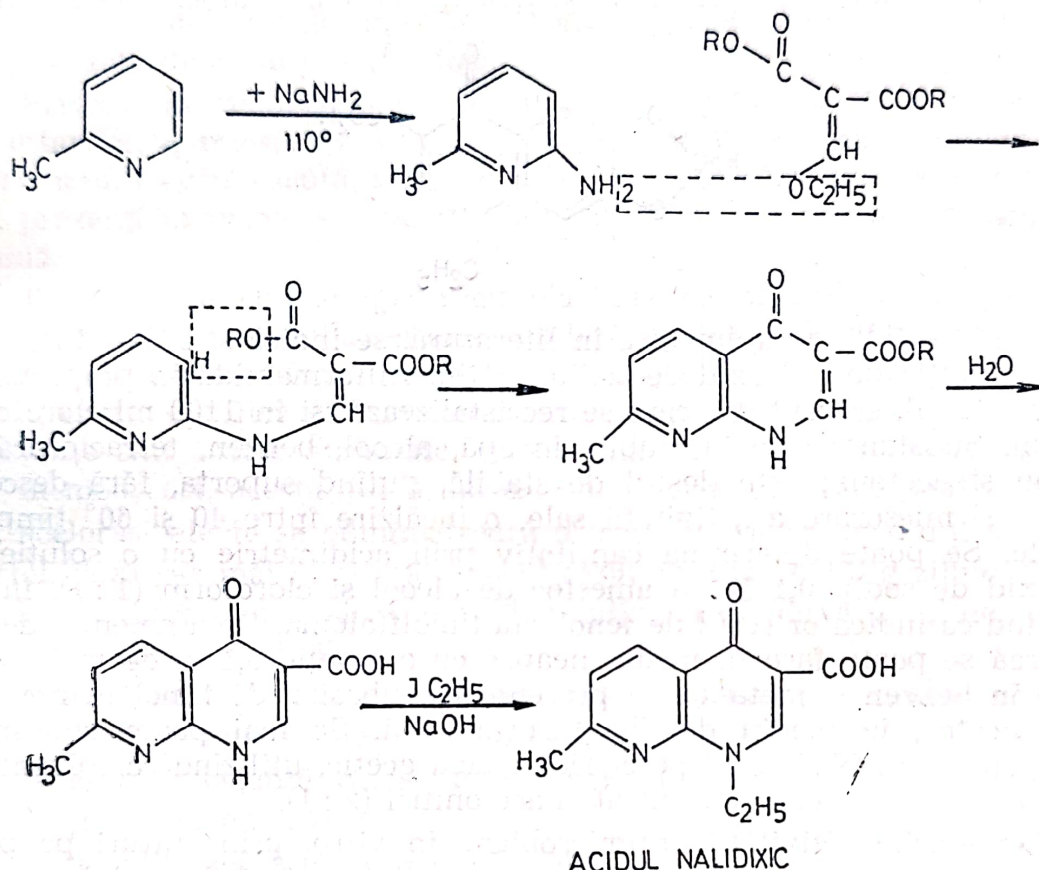
Unele persoane au o sensibilitate specifică față de derivații nitro-furanului și tratamentul în aceste cazuri trebuie întrerupt.

Grupa nitro, prezentă în molecula acestor compuși, este esențială pentru activitatea antibacteriană. Produși cu structură asemănătoare, la care lipsește această grupă, sînt inactivi.

1.2.2. DERIVAȚI AI NAFTIRIDINEI

1.2.2.1. Acidul nalidixic (D.C.I.), Negram, acidul 1-etil-7-metil-naftiridin-4-ceto-3-carboxilic. Pulvere cristalină, alb-gălbuie, P.t. = 226—230°, puțin solubilă în apă și în alcool, insolubilă în acizi, foarte solubilă în cloroform și în soluții alcaline. Soluția apoasă a sării de sodiu are pH ~ 9.

Se obține prin sinteză, prin următoarea schemă:



2-Metilpiridina se transformă în 2-metil-6-aminopiridina în prezența amidurii de sodiu. Amina obținută se condensează cu esterul etilic al acidului etoximetilen-malonic, iar diesterul malonic rezultat se transformă prin ciclizare într-un intermediar cu structură chinonică, din care, prin hidroliză în mediu de hidroxid de sodiu, se obține acidul corespunzător. Acesta prin etilare conduce la acidul nalidixic [54].

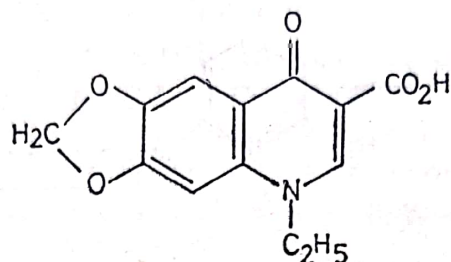
Acidul nalidixic este un agent antibacterian activ față de germenii gramnegativi, având o structură cu totul deosebită de a antibioticelor, a sulfamidelor sau a derivaților de nitrofuran. Este activ mai ales în infecțiile cu germeni rezistenți la alte medicamente [54]. Este indicat în special în tratamentul infecțiilor tractului genito-urinar ca: cistite, pielite, pielonefrite și ca preventiv al infecțiilor pre- și postoperatorii ginecologice. De asemenea, este util în infecții gastrointestinale cu Salmonella, Shigella și E. coli.

Se administrează oral doze de 4 g pe zi, în fracțiuni de mai multe doze, timp de șapte zile. Dacă o prelungire a tratamentului este necesară, se continuă cu doza de 2 g pe zi pînă la dispariția infecției.

Se poate administra și la copii, aproximativ 25 mg pe kg corp, divizat în 2—4 doze pe zi.

În general, este bine suportat și efectele secundare sînt de minimă importanță.

1.2.2.2. Acid oxolinic, Gramurin, acid 1-etil-1,4-dihidro-6,7-metilen-dioxi-4-oxochinolincarboxilic, $C_{13}H_{11}O_5N$, cristale albe, fără miros.



P.t. = 304—314°, de asemenea, în literatură, se indică și 309—314°, solubile în soluția de hidroxid de sodiu, în dimetilformamidă în proporție de 1 g în 462 ml, solvent din care se recrystalizează, și în 1100 ml cloroform, la cald. Substanța este insolubilă în apă, alcool, benzen, tetraclorură de carbon și acetonă; este destul de stabilă, putînd suporta, fără descompunere și micșorare a activității sale, o încălzire între 40 și 60° timp de 30 zile. Se poate determina cantitativ prin acidimetrie cu o soluție de hidroxid de sodiu 0,1 N, în amestec de alcool și cloroform (1 : 1), întrebuintînd ca indicator roșul de fenol sau timolftaleina. De asemenea, determinarea se poate face în mediu neapos cu o soluție 0,1 N de metilat de sodiu în benzen și metanol, în prezență de albastru de timol în metanol ca indicator, în mediu de dimetilformamidă. Se mai poate determina cu o soluție 0,1 N de acid percloric în acid acetic, utilizînd ca solvent un amestec de acid acetic concentrat și acetonitril (2 : 1).

Cercetările activității antimicrobiene in vitro, prin culturi pe plăci de agar, arată că, în comparație cu acidul nalidixic, față de acidul oxolinic sînt sensibile un număr mai mare de germeni, în special privind *Escherichia coli* și cei din grupa *Proteus* și *Klebsiella*; o mențiune se poate face despre *Pseudomonas aeruginosa*, germen de spital periculos și foarte rezistent, sensibil la acțiunea acidului oxolinic. Acest acid este mai activ decît acidul nalidixic, comparînd concentrația minimă activă (M.I.C.) și concentrația minimă bactericidă (M.B.C.) ale celor două substanțe. Efectul bacteriostatic este remarcabil față de *Proteus* (tulpini de *P. hauseri*), chiar la doze mici, cuprinse între 0,97—1,57 γ /ml, dar sînt necesare doze ridicate în jur de 125—250 γ /ml, ce nu se pot administra în clinică, pentru a obține un efect bacteriostatic față de *Pseudomonas pyocyanea*. Tulpinile de *Shigella* și *Salmonella* sînt inhibitate la concentrația bacteriostatică de 0,24—0,47 γ /ml și respectiv de 0,24—3,9 γ /ml. Stafilococii (*S. aureus*) sînt sensibili la concentrația de 3,9—7,8 γ /ml, dar unele specii de stafilococi (*S. faecali*, și tulpini de *S. viridans*), de

Diplococcus pneumoniae sînt rezistente chiar la doze foarte mari de circa 1600 γ /ml. În schimb, tulpinile de *Neisseria pharyngitidis* arată o sensibilitate foarte mare la acidul oxolinic, a cărui acțiune bacteriostatică se poate manifesta la doze extrem de mici de 0,1 γ /ml. În general, acidul oxolinic este slab activ față de cocii grampozitivi, foarte activi față de cei gramnegativi.

Atît în toxicitate acută, subacută și cronică, acest acid nu produce tulburări semnificative ale formulei sanguine; mai mult decît atît, animalele (șobolani) tratate arată o creștere în greutatea corpului, în medie de 22 g, față de animalele martor.

Privitor la metabolii acestui produs, marcat cu ^{14}C și administrat voluntarilor, a reieșit că printre metaboliți se găsesc: un complex polar de structură necunoscută, mici cantități de metaboliți din seria catecholiilor, prezenți în urină, și acid oxolinic, ca atare sau sub formă de glucuronidă.

Din studiile clinice apare cu claritate că acidul oxolinic este un derivat cu acțiune antibacteriană similară acidului nalidixic, fiind întrebuințat, cu rezultate foarte bune, în infecțiile urinare cronice, pielonefrite, piurii, cistite etc. Rezultatele comparative obținute în clinică cu cele două substanțe sînt foarte apropiate, uneori mai favorabile acidului oxolinic, dar în mod cert, acesta din urmă este mai activ, deoarece pentru obținerea aceluiași efecte se administrează o doză inferioară acidului nalidixic. Astfel, doza cea mai nimerită de acid oxolinic este de 1,5 g zilnic, pe cale orală, cea corespunzătoare de acid nalidixic este de 4 g zilnic, pentru obținerea efectelor similare.

Uneori acidul oxolinic provoacă reacții secundare minore, cele mai frecvente fiind tulburările tractului gastrointestinal.

Această substanță nu se administrează în cazurile de tuberculoză renală și în trichomoniază.

Se condiționează în tablete a 250 mg.

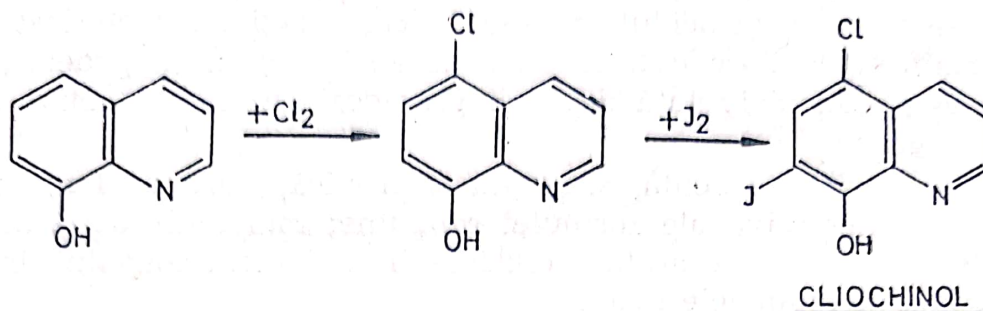
1.2.3. DERIVAȚI DE 8-HIDROXICHINOLINĂ

1.2.3.1. **Clioquinol (D.C.I.), Cifoform, Vioform, iodocloroxichinolină, 5-clor-7-iod-8-hidroxiclinolină.** Compus galben-brun, fără gust, cu miros caracteristic. La lumină se descompune. Este practic insolubil în apă, solubil în alcool fierbinte, puțin solubil în alcool rece.

La încălzire se descompune punînd în libertate iodul sub formă de vapori violeti. La agitare cu alcool în prezența clorurii de fier (III) apare o colorație verde-cenușie, datorită funcției hidroksilfenolice.

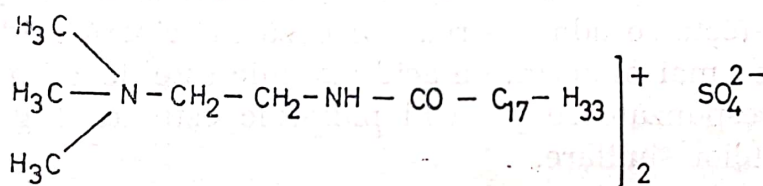
Conține 38—41,5% iod și 11,4—12,2% clor.

Se obține prin clorurarea și apoi iodurarea 8-hidroxichinolinei:

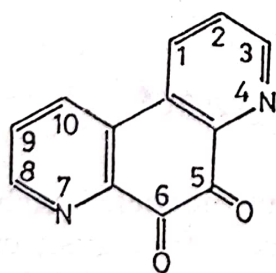


Este un puternic antiseptic în aplicații locale, datorită iodului pe care-l conține. Înlocuitor al iodoformului, dar mai puțin iritant decât acesta. Intern, grație proprietăților amebicide și de inhibare a bacililor gramnegativi, este indicat în colite, dizenterie bacilară și amebiană, cistite etc., în doze de 0,75—1,50 g pe zi pe cale orală sau 1—2 g în clisme. Contraindicat în insuficiența hepatică, hipertiroidism, tuberculoză pulmonară evolutivă.

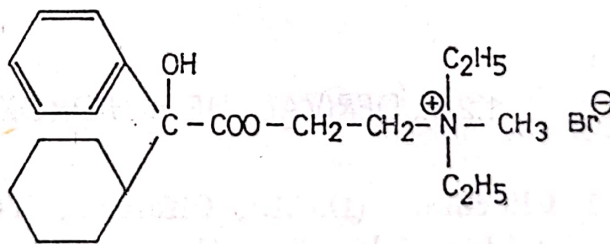
Clioquinolul este întrebuințat pe cale orală sub denumirea de enterovioform în comprimate de 0,25 g în amestec cu saponină, substanță emulsionantă, detergent cationic, care înlesnește contactul cu mucoasa



digestivă, ușurând astfel acțiunea antiseptică. În scopul de a lărgi și completa acțiunea clioquinolului și de a obține un preparat mai activ, s-a realizat o asociere de: clioquinol, entobex și antrenil sub denumirea de mexaform.



FANCHINONA
(ENTOBEX)



BROMURA DE OXIFENONIU
(ANTRENIL)

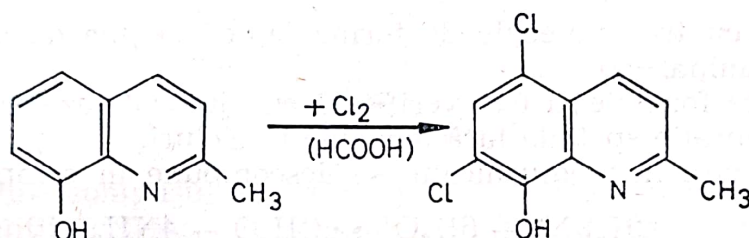
Contribuția fiecărui component este îndreptată în domenii farmacodinamice diferite, care se completează, conferind amestecului o eficiență mai largă în afecțiunile tractului digestiv, astfel, clioquinolul posedă

acțiune antibacteriană, fanchinona sau 4,7-fenantrolin-5,6-chinona acțiune antiparazitară, care se adaugă acțiunii antibacteriene a cliochinolului, și bromura de oxifenoniu, antispasmodic, cu rolul de a combate spasmele, colicele tenesmele, manifestări destul de frecvente în afecțiunile diareice.

Produsul se prezintă pentru adulți, în drajeuri ce conțin: cliochinol 200 mg, entobex 20 mg, antrenil 2 mg; pentru copii, microcomprimate: cliochinol 20 mg, entobex 2 mg, și, de asemenea, suspensie pentru copii, care conține cliochinol 80 mg și entobex 8 mg/ml.

1.2.3.2. Clorchinaldol (D.C.I.), Saprozan, Siogen, 5,7-diclor-2-metil-8-hidroxichinolina. Cristale galbene cu P.t. = 114—115°, cu miros caracteristic, practic insolubile în apă, solubile în majoritatea solvenților organici.

Se obține prin clorurarea 2-metil-8-hidroxichinolinei în acid formic ca solvent [55]:



CLORCHINALDOL

Clorchinaldolul are acțiune bacterică față de stafilococi, streptococi, enterococi și alte bacterii, devenite rezistente la antibiotice. Are de asemenea acțiune fungică și de distrugere a unor protozoare intestinale patogene.

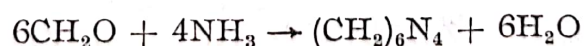
Este bine tolerat de organism, nu distruge flora intestinală saprofită și nu creează rezistență.

Se administrează intern 0,3—0,6 g, repartizat în trei doze, în enterite, enterocolite și tulburări intestinale provenite în urma folosirii antibioticelor. La copii, se poate administra în clisme 30—60 mg zi. Extern se folosește în pulbere sau unguent 3%.

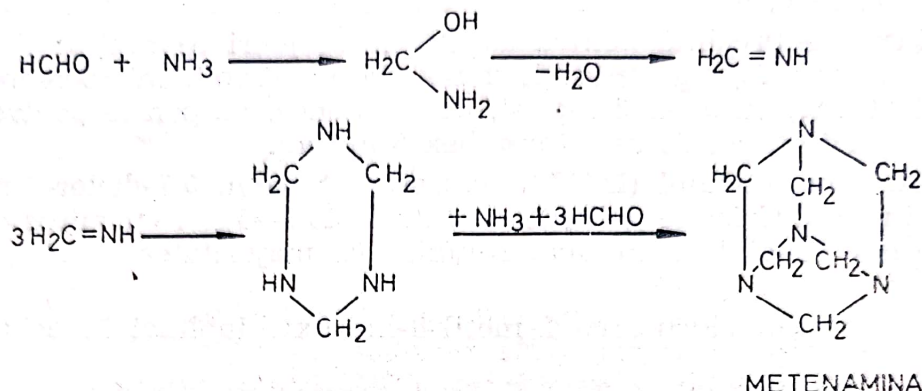
1.2.4. DERIVAȚI DE FORMALDEHIDĂ

1.2.4.1. Metenamina (D.C.I.), Urotropină, hexametilentetramina. Preparată pentru prima oară de Butlerov în anul 1860, metenamina este un produs cristalin cu P.t. = 263° (desc), foarte solubil în apă, alcool și cloroform, greu solubil în eter.

Se obține prin tratarea unei soluții de formaldehidă cu amoniac 25%, la temperatura camerei. Prin evaporarea lentă a apei, cristalizează produsul:



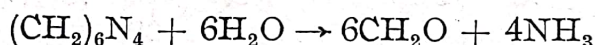
Reacția decurge în mai multe faze și anume se formează mai întâi aldehyd-amoniacul, care, prin deshidratare, conduce la o aldimină. Această aldimină, prin polimerizare, formează un trimer ciclic, care, reacționând



în continuare cu trei molecule de formaldehidă și una de amoniac, formează metenamina.

Exactitatea formulei a fost verificată cu ajutorul razelor X, molecula avînd o configurație spațială fără tensiune în cicluri.

Prin încălzire în mediu alcalin se descompune în componente:



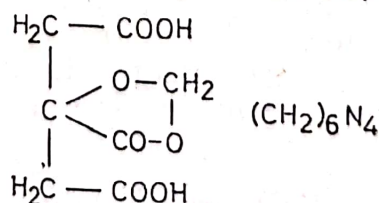
Aceeași descompunere are loc în mediu acid cu fixarea amoniacului sub formă de sare de amoniu. Aceste reacții sînt de obicei folosite atît pentru identificarea produsului cît și pentru determinarea cantitativă.

Metenamina se folosește ca antiseptic al căilor urinare, în cistite și pielite și în afecțiunile biliare, colecistite, icter cataral etc. Se poate administra oral singură sau în asociație cu alte produse, pe cale rectală sau intravenoasă, în doze de 1—2 g pe zi.

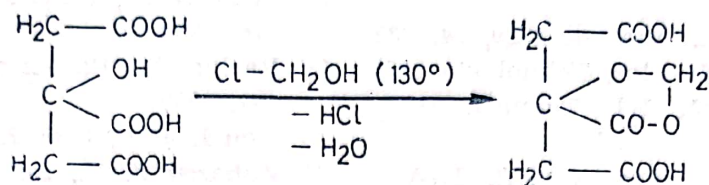
Activitatea sa se datorește eliminării treptate a formaldehidei prin descompunere în urina acidă la $\text{pH} = 5,5$. Dacă urina nu este acidă, produsul nu are activitate; se asociază de obicei cu fosfat monosodic. În același scop au fost preparate unele săruri de metenamină, care, în organism, prin descompunere, să creeze un mediu acid favorabil eliberării formaldehidei.

Metenamina provoacă uneori hematurie și astăzi este în mare parte înlocuită, ca antiseptic urinar, de sulfamide și antibiotice. Are totuși o valoare deosebită ca medicament asociat, pentru bolnavii cu unele infecții ale tractului urinar refractare la alte medicamente.

1.2.4.2. Anhidrometilencitratul de metamină, Helmitol. Compus cristalin, P.t. = 206—208°, solubil în apă. Are acțiune antiseptică puternică

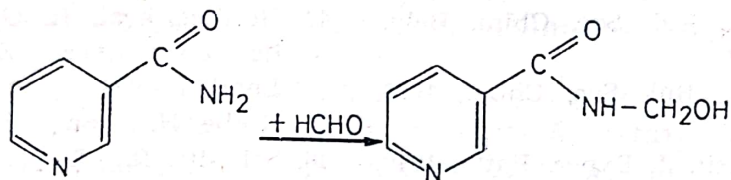


asupra căilor urinare. Se întrebuintează în doze de 2—4 g pe zi oral, și extern, soluțiile 1—2%, în spălături vezicale. Acidul anhidro-metilen-



citric, care servește la prepararea produsului de mai sus se obține tratând acidul citric cu clormetanolul.

1.2.4.3. **Coloton, Bilamid, N-(hidroximetil) nicotinamida.** Cristale albe, P.t. = 141—142°, solubile în apă și în alcool, în special la cald. Se obține prin condensarea nicotinamidei cu formaldehidă.



La încălzire compusul se descompune cu degajare de formaldehidă; are acțiune antiinfecțioasă, în special în infecțiile căilor hepatobiliare și urinare, probabil prin eliminarea, în organism, de mici cantități de formaldehidă.

BIBLIOGRAFIE

1. Ehrlich P., Lancet, 1913, 212, 445
2. Fildes P., Lancet, 1940, 238, 955
3. Woods D. D., Brit. J. Exptl. Pathol., 1940, 21, 74
4. Wood D. D., Fildes P., J. Soc. Chem. Ind. (London), 1940, 59, 133
5. Rideal S., Walker J. T. A., J. Roy. San. Inst., 1903, 24, 424
6. Nenițescu D. C., Chimie Organică, Ed. didactică și pedagogică, Buc., 1966.
7. Goodman L. S., Gilman A., Bazele farmacologice ale terap., Ed. Med., Buc., 1960.
8. Nenițescu C. D., Chimie generală, Ed. didactică și pedag., Buc., 1972.
9. Dakin H. D., Cohen J. B., Kenyon J., Brit. Med. J., 1916, 1, 160
10. Braz J., Gurevici A., J. Applied. Chem., 1944, 17, 565
11. Biltz H., Slotta J., J. prakt. Chem., 1926, 113, 248
12. Deschiens J., Chim. Ind., 1962, 15, 675
13. Zarouski L. M., J. Prikl. Khim., 1930, 3, 807
14. Salle A. J., Lazarus A. S., Proc. Soc. Exper. Biol. et. Med., 1935, 32, 937, 1057, 1119, 1481
15. Salle A. J., Lazarus A. S., ibidem, 1935, 33, 393
16. Salle A. J., Lazarus A. S., ibidem, 1936, 34, 371
17. Emmons C. W., Arch. Dermat., 1933, 28, 15

18. Liteanu C., Chimie Analitică cantitativă, Ed. didact. și pedag., Buc., 1964
19. Shot Dood A., Analyst, 1929, 54, 282
20. Winnacker, Kuchler, Tehnologia chimică organică, Ed. Tehnică, Buc., 1962
21. Walton J. H., Filson G. W., J. Am. Chem. Soc., 1932, 54, 3228
22. J. G. Farbenindustrie A. G., D.R.P., 617, 318, 1940
23. Lebeau P., Janot M. M., Traité de Pharmacie Chimique, Ed. Masson, Paris, 1956
24. Roudnick J., Bul. Soc. Chim. Belg., 1929, 38, 147
25. Roudnick J., Bul. Soc. Chim., 1929, 46, 1460
26. Fildes P., Brit. J. Exper. Path., 1940, 21, 67
27. Barron E., Singer P., Science, 1943, 97, 356
28. Ionescu Matiu Al., Popescu A., J. Pharm. Chem., 1929, 9, 570
29. Kőszegi D., Ph. Zeit., 1931, 76, 524
30. Simmons J. S., J. Am. Med. Ass., 1928, 91, 704
31. Isamu S., Yatuka M., J. Chem. Soc. Jap., 1944, 65, 69
32. Carey Lea, Am. J. Of. Sci., 1889, 37, 476; 38, 47, 241
33. Hamilton R. T., Butler, J. W., J. Chem. Soc., 1932, 135, 2283
34. Canelli A., J. Am. Med. Ass., 1938, 110, 1716
35. Lesne E., Briskas, P., Presse Méd., 1938, 263
36. Willstätter R., Zechmeister L., Ber., 1913, 46, 2401
37. Bergius F. și colab., Ergebn. angew. physick. Chem., 1931, 1, 199
38. Scholler H., Patent francez, Nr. 706, 678, 1930
39. Rachig F., Patent francez, Nr. 699, 341, 1930
40. Neu I., Ber., 1839, 72, 1505
41. Zubarev S. V., Iasev A. D., Sobolev A. S., Kaluzskaia J. N., Patent U.R.S.S., Nr. 201, 360, 1967
42. Burton T. B., Patent U. S., 2, 334, 408, 1944
43. Burton T. B., Patent U. S., 2, 250, 480, 1940 și 2, 435, 593, 1940
44. Hollingshead R. G. W., Oxine and its derivatives, Ed. Butterworth, London, 1954
45. Kolbe H., Ann., 1860, 113, 125
46. Schmitt R., J. prakt. Chem., 1885, 31, 397
47. Henecke H., Houben Weyl, 1952, 8, 372
48. Patent U. S. 2, 152, 047, 1939
49. Schelten și colab., J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 753
50. Gledhill A., J. Soc. Chem. Ind., 1942, 61, 159
51. Campiglio A., Il Farmaco, 1960, 15, 493
52. Van Der Veer R., J. Pharm. Belg., 1960, 15, 139
53. Battistoni M. V., Boll. Chim. Farm., 1960, 99, 528
54. Runti C., Fondamenti di Chimica Farmaceutica LINT Trieste, 1969, vol. I., 648
55. Senn J., Patent U. S. 2, 411, 670, 1946

2. MEDICAMENTE CHIMIOTERAPICE

Noțiunea de chimioterapie a fost introdusă de către Paul Ehrlich [1] în anul 1909 și nu se poate face abstracție de numele său atunci când se vorbește despre acest capitol al terapiei. Astfel pentru Paul Ehrlich, care a putut arăta că, administrarea o singură dată a unei anumite substanțe chimice, poate vindeca un animal de experiență condamnat de o infecție letală, acest fapt i-a permis să considere un ultim argument la crearea și instituirea terapiei prin medicamente de natură chimică, la consolidarea și consacrarea termenului de chimioterapie, al cărui inițiator este [2].

Deși în sens strict etimologic, sub această denumire ar putea fi cuprinsă totalitatea medicamentelor de sinteză, astăzi acest termen se aplică numai unei anumite categorii, bine conturate din punct de vedere farmacodinamic, adică acelei categorii care cuprinde substanțele medicamentoase, folosite în lupta omului împotriva agenților patogeni biologici, fie produse de microorganisme, fie obținute prin sinteză, fie prin extracție.

Majoritatea medicamentelor chimioterapice se folosesc prin administrare internă, îndreptându-se acțiunea asupra agentului patogen și mai puțin asupra organismului, dar un număr redus se pot întrebuința și pe cale externă.

Dealtfel, una dintre condițiile principale pe care trebuie să le îndeplinească un agent chimioterapic, este aceea de a avea o toxicitate mare asupra agentului patogen și de a fi cât mai inofensiv pentru organismul gazdă. Deoarece, în general, metabolismul microorganismelor este aproape tot atât de complex ca și cel al organismelor superioare, fără a fi identic, întrunirea acestor condiții este destul de greu de realizat. Totuși, diferențele dintre metabolismul organismului gazdă și acela al microorganismului patogen au permis obținerea multor medicamente active asupra afecțiunilor produse de microorganisme. Nu trebuie să se înțeleagă că medicamentele chimioterapice nu influențează deloc metabolismul și funcțiile organismului gazdă, dar este necesar ca această influență să fie cât mai mică și fenomenele supărătoare cât mai reduse.

Exprimarea valorică a toxicității unui medicament chimioterapic asupra agentului patogen și asupra organismului gazdă se face prin indicele chimioterapic. Acest indice reprezintă raportul dintre doza medie letală (DL_{50}) și doza eficientă (DE_{50}).

$$\text{Indicele chimioterapic} = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

Cu cât valoarea acestui indice este mai mare, cu atât medicamentul are o limită de siguranță mai mare.

Medicamentele chimioterapice își exercită acțiunea prin interferarea lor cu procesele metabolice ale organismului parazit, blocând sau stimulând anumite funcțiuni. Acest mecanism de acțiune a fost exprimat, într-o formă embrionară, de către Ehrlich, la nivelul cunoștințelor din acea vreme [3]. El a arătat că protoplasma celulară conține anumite grupe reactive pe care le numește „catene laterale” sau grupe „receptoare”, cu rol important în viața celulei și în special în transportul oxigenului și al substanțelor nutritive. Medicamentele chimioterapice se fixează pe acești receptori și îi blochează, împiedicând astfel o serie de funcții importante ale celulei, ceea ce are drept rezultat împiedicarea înmulțirii și scăderea vitalității microorganismelor (acțiune bacteriostatică) sau moartea lor (acțiune bactericidă).

Progresele realizate în domeniul biochimiei, precum și în domeniul fiziologiei și fiziopatologiei au făcut ca teoria lui Ehrlich să fie reconsiderată și completată la nivelul cunoștințelor actuale. Astăzi, este pe deplin dovedit că acțiunea celor mai multe medicamente se datorește interferenței lor în metabolismul organismului, în procesele enzimatice care au loc permanent în organismul viu. Eliberarea energiei și, în general, procesele fiziologice normale ale organismului sînt rezultatul unor procese chimice și fizice interdependente, care au loc la nivelul celulei și a căror totalitate constituie metabolismul ei.

Un proces metabolic normal poate fi redat, în cea mai simplă formă, astfel:



Enzima (E), formează cu substratul (S) un complex labil (ES), care apoi se descompune eliberînd biocatalizatorul (E) și produsul de reacție (N). În general, enzimele manifestă specificitate pentru un anumit substrat. Este necesar ca substratul să aibă o anumită structură moleculară, o anumită conformație, care să fie în concordanță cu molecula enzimei.

Specificitatea enzimei însă nu este absolută. Substratul poate fi înlocuit de o altă moleculă (I) asemănătoare, dar nu identică, care să aibă aceeași arhitectură spațială, aceeași distribuție a sarcinilor electrice. Această moleculă străină va forma cu enzima un complex, conform ecuației:



Complexul (EI) este mai stabil și se desface mai greu pentru a elibera enzima și produsul de reacție, așa cum s-a arătat în reacția (1) și astfel, prin blocarea enzimei, întregul șir de reacții dependente este inhibat.

După cum se poate observa, cele două ecuații (1) și (2) sînt reversibile și, în consecință, li se poate aplica legea maselor. Aceasta înseamnă că, atunci cînd cantitatea de inhibitor crește, echilibrul reacției (2) va fi deplasat spre dreapta, deci cantitatea de enzimă liberă va scădea putînd să dispară complet.

Se produce o concurență între inhibitor și substrat, pentru centrele active ale enzimei. Acest gen de substituție se numește substituție competitivă și este frecvent întâlnită în mecanismul de acțiune al medicamentelor, în general și al medicamentelor chimioterapice, în special. Pentru prima dată teoria substituției competitive a fost aplicată de Woods și Fields [2], [3], [4], la explicarea mecanismului de acțiune al sulfamidelor, după aceea a fost extinsă și la alte grupe de medicamente.

În ultimii 40 de ani, chimioterapia s-a dezvoltat foarte mult; în special, apariția de clase noi de medicamente a favorizat în mare măsură acest spectaculos progres. Astfel, apariția sulfamidelor, și mai ales a antibioticelor, au contribuit în mod exemplar și exhaustiv la această uimitoare dezvoltare, care a revoluționat în mod radical terapia antibacteriană. Și, după cum termenul de chimioterapie a fost creat de Paul Ehrlich la începutul acestui secol, tot așa necesitatea unui termen mai precis, a dat naștere termenului de antibioticoterapie utilizat în mod curent în terapie [4].

BIBLIOGRAFIE

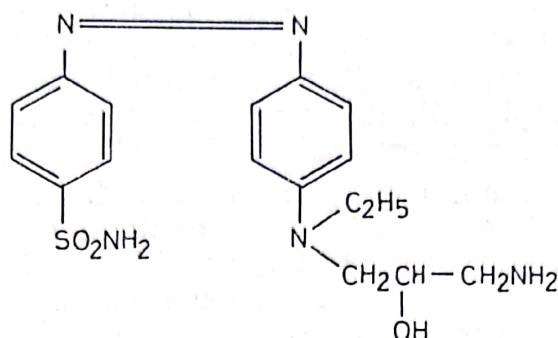
1. Ehrlich P., Lancet, 1913, 445.
2. Ehrlich P., Shiga K., Berl. Klin. Wochr., 1904, 41, 329, 363, in Fischl, V., Schlossberger, H., Fischers Medizinsche Buchhandlung, Leipzig, 1934, 313.
3. Kunin C., Introduction to Chemotherapy, in Burger A., Medicinal Chemistry, vol. I., 246, Ed. Wiley — Interscience, New-York, 1970.
4. Balș M., Terapia infecției, Editura Medicală, București, 1972, 13, 21.

2.1. SULFAMIDE CU ACȚIUNE BACTERIOSTATICĂ

Apariția sulfamidelor poate fi considerată ca o consecință a preocupărilor diferiților savanți și în special a lui Paul Ehrlich (1910), care a căutat să obțină medicamente bactericide din clasa materiilor colorante. El a preparat un derivat de acridină „acriflavina“, cu acțiune tripanocidă și bactericidă. De asemeni, Morgenroth (1921) realizează „etacridina“, tot derivat de acridină, cu puternică acțiune bactericidă.

Cam în același timp apar lucrările lui Hörlein și colaboratorii (1909—1910), care demonstrează că, dintre materiile colorante, derivații azoici, ce conțin în molecula lor gruparea sulfamil- SO_2NH_2 , se impregnează puternic pe lână, fiind mai rezistenți la lumină și la spălat, fără îndoială, datorită unor legături chimice mai puternice între această grupă și lână, care este tot o materie proteică. Consecvent ideilor sale,

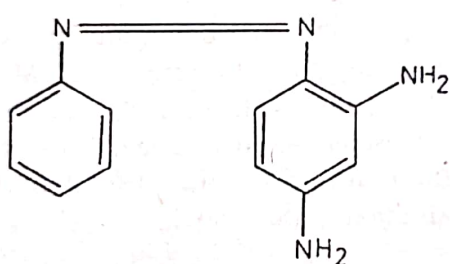
Hörlein prepară primul colorant, derivat azoic cu gruparea sulfamil, supramina, cu bună acțiune asupra infecțiilor streptococice experimentale.



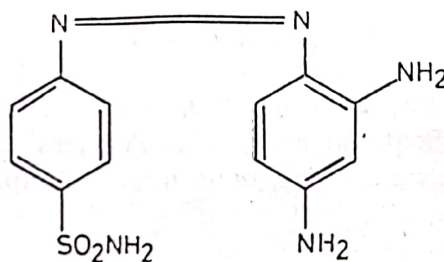
SUPRAMINA

Lucrările lui Hörlein au fost cunoscute și aprofundate de doi cercetători germani, Mietzsch și Klarer [3], și independent de Mietzsch [3], care au preparat un mare număr de produși, dintre care s-au remarcat în special derivații crisoidinei sau diaminoazobenzenului.

Dintre aceștia, prontosilul sau 2,4-diamino-4'-sulfanil-azobenzenul studiat de G. Domagk (1935) [4] s-a dovedit cel mai activ. El a demonstrat că animalele infectate cu doze letale de streptococ hemolitic, supra-



CRIZOIDINA

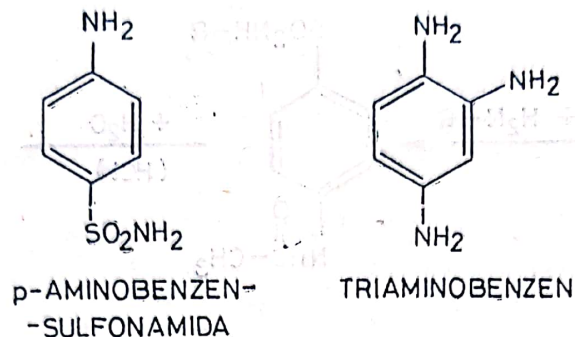


PRONTOSIL

viețuiau atunci când erau tratate cu acest produs. Cercetările lui Domagk au deschis o nouă și fecundă cale în chimioterapia antibacteriană.

La puțin timp după apariția acestor lucrări, J. și T. Trefouel, Nitti și D. Bovet [5], reluând studiile lui Domagk ajung la unele concluzii cu totul neașteptate. Ei prepară o serie de produși prin condensarea aminobenzen-sulfonamidei cu diferite alte substanțe, amine, fenoli, polifenoli, alchilați sau nu, și care toți prezentau o netă activitate asupra streptococului. Înlocuind grupele sulfamil cu alte grupări chimice, substanțele obținute erau total inactive. Apărea deducția logică, conform căreia moleculele sintetizate, față de care streptococul era sensibil, își datorau activitatea fracțiunii din molecula ce conținea gruparea sulfamil, restul moleculei neparticipând la activitatea antibacteriană a produsului. Cît privește ipoteza că dubla legătură azoică, suferea în organism o degradare reductivă, care în cazul prontosilului ducea la formarea p-aminobenzen-sulfonamidei și triaminobenzenului, a fost ulterior verificată experimental de către Nitti și Bovet [19].

Alți cercetători Kellner (1936) [6], Fuller (1937) [7] identifică p-acetilaminobenzensulfonamida în urina bolnavilor cărora li s-a administrat prontosil, astfel încât ipoteza cercetătorilor din Franța a fost din nou



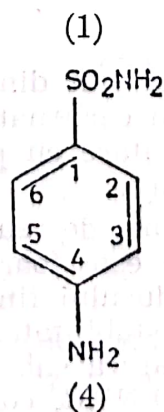
verificată, stabilindu-se cu certitudine că fracțiunea activă din molecula prontosilului este p-aminobenzensulfonamida.

Această descoperire de mare importanță, în afară de faptul că explica de ce prontosilul era activ „in vivo” și inactiv „in vitro” — degradarea reductivă enzimatică nefiind posibilă în acest din urmă caz — a constituit o piatră de hotar în dezvoltarea ulterioară a chimiei sulfamidelor, frînata doar temporar de apariția antibioticelor.

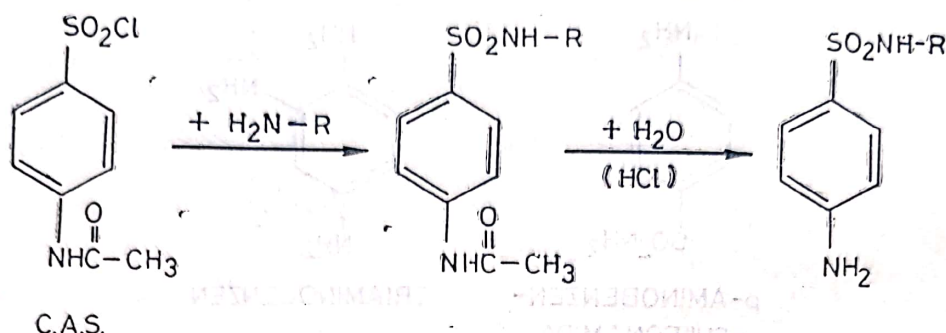
În plus, dovedindu-se acțiunea bacteriostatică a p-aminobenzensulfonamidei, concepția după care materiile colorante azoice cu grupare sulfamil erau singurele active, nu mai putea fi luată în considerare.

Sulfamidele nu sînt bactericide decît în concentrații mari. Concentrațiile sanguine, realizate de sulfamide, variază într-o proporție destul de mare, după natura acestora. În tratamentele clinice, se mențin concentrații, de obicei, între 3—18 mg %, cînd sulfamidele sînt bacteriostatice, împiedicînd dezvoltarea bacteriilor sau a altor microorganisme patogene, care apoi sînt distruse prin mijloacele naturale de apărare ale organismului.

În ceea ce privește nomenclatura utilizată, se notează cu N-1 atomul de azot sulfonamidic și cu N-4 atomul de azot aminic, atomul de carbon din ciclul benzenic, care poartă gruparea sulfamil, fiind C-1. Gruparea p-H₂N-C₆H₄-SO₂- este denumită sulfamil, gruparea p-H₂N-C₆H₄-SO₂NH- a căpătat denumirea de sulfanilamido și gruparea -SO₂NH₂, sulfamil.

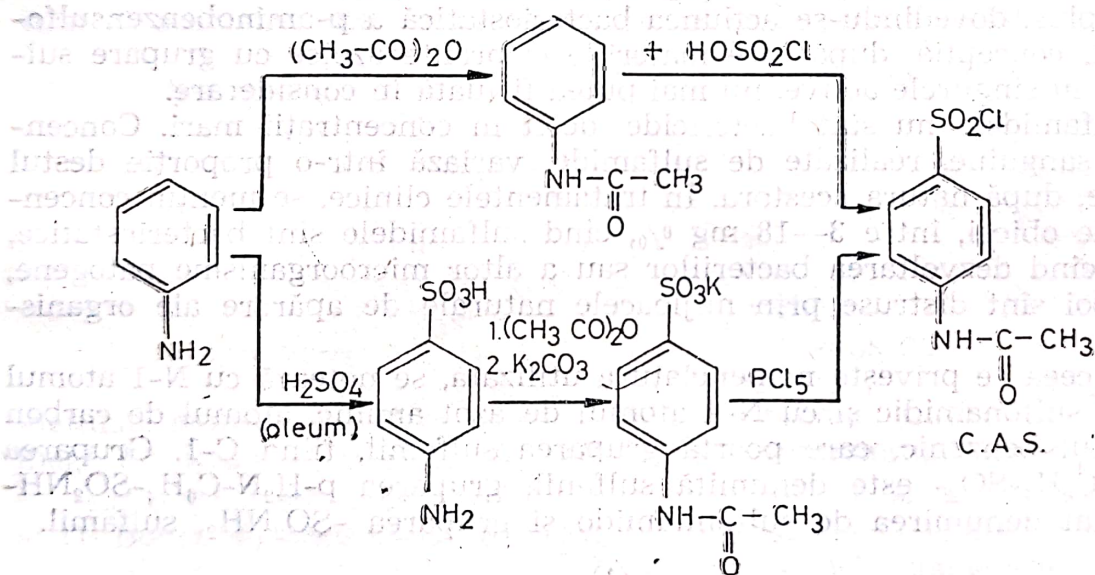


Cea mai simplă metodă de preparare constă în condensarea clorurei acidului p-acetilaminobenzen-sulfonic (CAS) cu o amină sau, în cazul sulfamidei albe, cu amoniac, urmată de hidroliza grupării acetyl.



În ceea ce privește obținerea produsului cheie în sinteza sulfamidelor, p-acetilaminobenzen-sulfoclorura (CAS), se poate prepara prin două metode diferite, ambele plecând de la anilină.

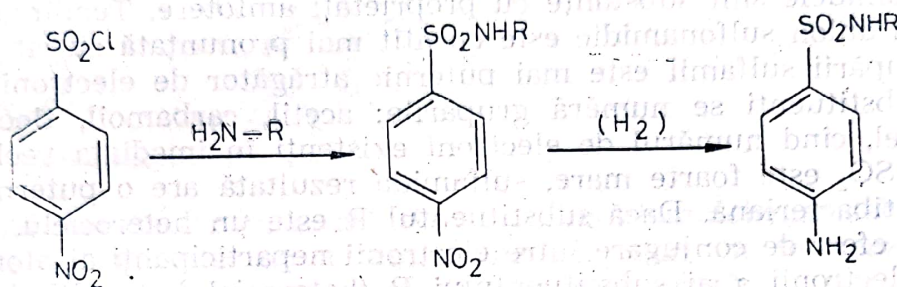
În prima metodă se acetilează funcția amină cu anhidridă acetică, iar acetanilida se supune acțiunii acidului clorosulfonic la o temperatură moderată, obținându-se în final CAS-ul. Prin cea de a doua metodă, ceva mai complicată, se sulfonează anilina cu acid sulfuric oleum;



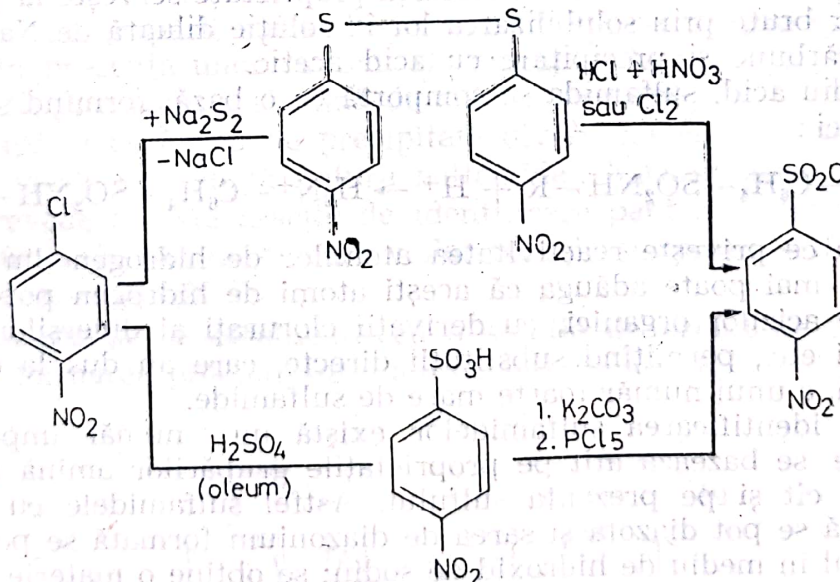
acidul p-aminobenzen-sulfonic rezultat din reacție se acetilează cu anhidridă acetică, se tratează apoi cu carbonat de potasiu, obținându-se sarea respectivă, care în final prin tratare cu pentaclorură de fosfor conduce la p-acetilaminobenzen-sulfoclorura.

După cum se constată, schema de reacție care conduce la sulfamidă comportă o fază de hidroliză și este foarte util să se cunoască, pentru reușita sintezei, stabilitatea produsului final în condițiile în care are loc reacția de hidroliză. În general, stabilitatea sulfamidelor la hidroliză este bună; ea depinde însă și de natura substituenților. Într-adevăr, pentru sulfamidele de tip $H_2N-C_6H_4-SO_2NHR$, comportarea acestora este legată

de natura radicalului R. Astfel dacă R este un radical alchil sau aril, rezistența la hidroliză este mare, atât în mediu alcalin, cât și în mediu acid. Dacă R este un substituent heterociclic, un radical acilat sau un grup carbamoil, atunci sulfamida hidrolizează mai repede în mediu acid, decât în mediu alcalin; când însă produsul final nu rezistă la hidroliză, atunci se folosește o altă schemă de reacție plecând de la p-nitrobenzen-sulfoclorură, prin condensare cu amina, iar după obținerea p-nitrosulfamidei, se ajunge la sulfamida dorită, fie prin reducerea catalitică, fie prin reducere cu fier și acid clorhidric.



Pentru obținerea p-nitrobenzen-sulfoclorurei se pleacă de la p-clor-nitrobenzen, folosindu-se două metode. Printr-una din metode, p-clor-nitrobenzenul se tratează cu disulfura de sodiu, obținându-se o disulfură, care este oxidată și apoi clorurată, fie cu un amestec de acid clorhidric și acid azotic, fie cu un curent de clor în mediu de acid acetic diluat. Prin cealaltă metodă, p-clornitrobenzenul se tratează cu acid sulfuric oleum, transformându-l în acid p-nitrobenzen-sulfonic. Sarea de potasiu a acestui acid tratată cu pentaclorura de fosfor trece în p-nitrobenzen-sulfoclorură.

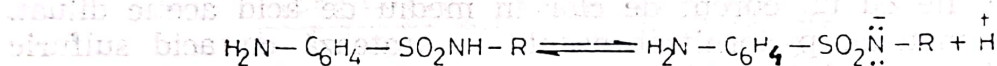


Sulfamidele sînt substanțe de culoare albă, cristalizate, bine caracterizate prin proprietățile lor fizico-chimice, cu puncte de topire nete,

sînt relativ puţin solubile în apă, solubile în solvenţi organici, acetona fiind unul dintre cei mai buni.

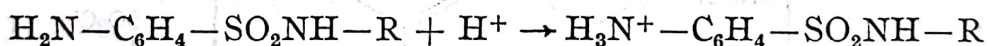
Se consideră, în general, că sulfamidele sînt substanţe stabile, însă în unele condiţii, destul de blînde, ele se pot descompune. Astfel, dacă se trece un curent de aer timp de două ore asupra sulfamidelor, la 37° şi pH=8, majoritatea acestora suferă alterări care se pot pune uşor în evidenţă prin cromatografie pe hîrtie sau în strat subţire, iar substanţele izolate din cromatograme se pot determina pe cale spectrofotometrică în IR (Buttner şi Postwick, 1967) [26].

Sulfamidele sînt substanţe cu proprietăţi amfotere. Tendinţa de a se forma un anion sulfonamidic este cu atît mai pronunţată cu cît substituentul grupării sulfamil este mai puternic atrăgător de electroni. Printre aceşti substituenţi se numără grupările: acetyl, carbamoil, tiocarbamoil etc. Astfel, cînd numărul de electroni existenţi în imediata vecinătate a grupării SO₂ este foarte mare, sulfamida rezultată are o puternică activitate antibacteriană. Dacă substituentul R este un heterociclu, se realizează un efect de conjugare între electronii neparticipanţi ai atomului de azot şi electronii π ai substituentului R (heterociclu), rezultînd o sulfamidă foarte activă. Cînd în unele cazuri, în jurul atomului de azot se creează o zonă săracă în electroni, atomul de hidrogen existent în gruparea SO₂NHR devine mai labil, putînd fi mai uşor înlocuit cu unul din moleculele alcaline:



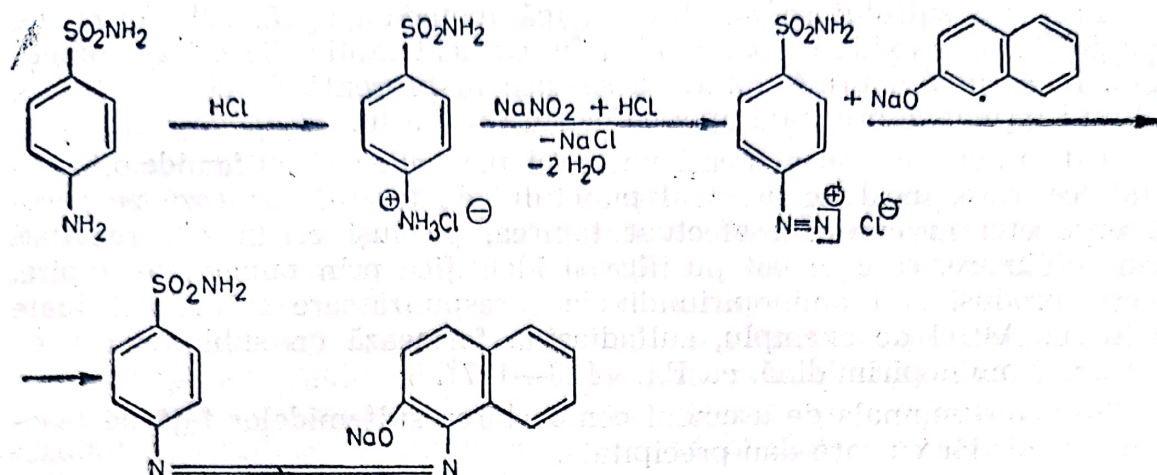
Astfel se explică formarea sărurilor alcaline de tip: $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}^--\text{RNa}^+$ foarte solubile în apă. Soluţiile apoase ale acestor săruri sînt puternic alcaline din cauza hidrolizei. Această proprietate serveşte la purificarea sulfamidelor brute prin solubilizarea lor în soluţie diluată de NaOH, decolorare cu cărbune şi precipitare cu acid acetic.

În mediu acid, sulfamida se comportă ca o bază, formînd săruri conform reacţiei:

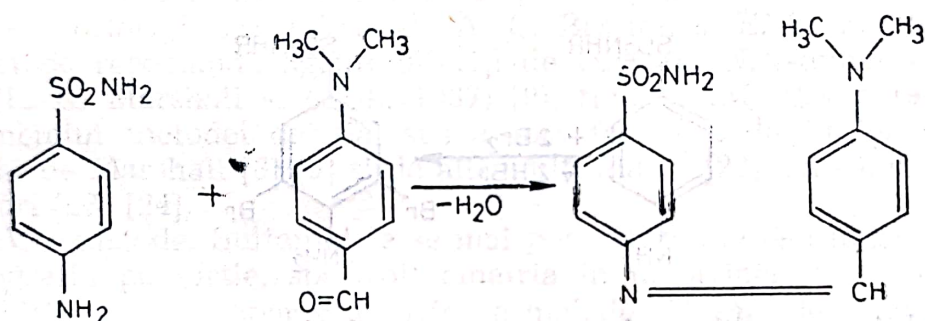


În ceea ce priveşte reactivitatea atomilor de hidrogen din gruparea sulfamil, se mai poate adăuga că aceşti atomi de hidrogen pot reacţiona cu clorurile acizilor organici, cu derivaţii cloruraţi ai diversilor compuşi heterociclici etc., permiţînd substituţii directe, care au dus la obţinerea, prin sinteză, a unui număr foarte mare de sulfamide.

Pentru identificarea sulfamidelor există un număr important de reacţii, care se bazează atît pe proprietăţile grupărilor amină aromatică şi sulfamil, cît şi pe prezenţa sulfului. Astfel sulfamidele cu gruparea amină liberă se pot diazota şi sarea de diazonium formată se poate cupla cu β-naftolul în mediu de hidroxid de sodiu; se obţine o materie colorantă roşie a cărei nuanţă variază cu natura sulfamidei. Sarea de diazonium se poate cupla şi cu alţi fenoli: dimetilnaftilamina, fenol, rezorcinol, timol etc. [8].

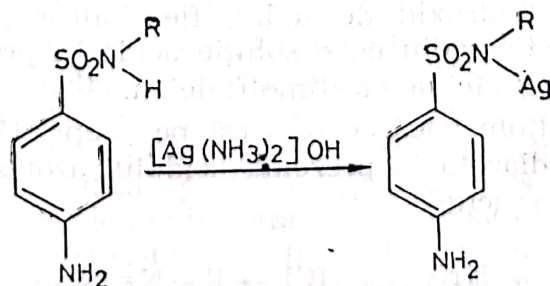


O altă metodă constă în reacția cu p-dimetilaminobenzaldehida, când, în funcție de cantitatea de sulfamidă luată în lucru, se formează o colorație sau un precipitat galben portocaliu, o bază Schiff:



Aciditatea grupării sulfamil permite formarea de precipitate caracteristice în prezența unor cationi. De exemplu, în prezența unei sări de cupru (CuSO_4), o soluție alcalină de sulfamidă formează, la încălzire, săruri de cupru sub formă de precipitate divers colorate, în albastru violet, brun, verde etc., după natura sulfamidei. Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede această reacție de identificare pentru sulfatiazol cu formarea unui precipitat de culoare violet-cenușie și pentru sulfafurazol, de culoare verde-albastră.

O altă reacție se efectuează cu o soluție de azotat de argint amoniacal, cu formarea precipitatului alb de sare de argint.



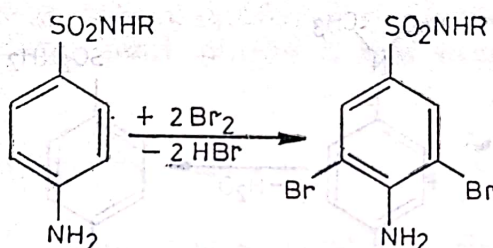
Prezența sulfurii se decelează după metoda clasică, sub formă de ioni SO_4^{2-} , prin oxidarea sulfamidei, fie cu acid azotic, fie cu apă oxigenată. În cazul din urmă, oxidarea se face în prezență de clorură ferică, sulfatul format se precipită apoi cu clorură de bariu.

Este interesant de a menționa cazul particular al sulfamidelor pirimidinice, care, încălzite în jurul punctului de topire, formează pe pereții eprubetei în care s-a efectuat topirea, produși cristalizați rezultați prin sublimare, care se pot purifica și identifica prin punctul de topire. Acești produși sînt aminopirimidinele corespunzătoare sulfamidei luate în lucru. Astfel de exemplu, sulfadiazina formează un sublimat constituit din 2-aminopirimidină, cu P.t.=126—127°.

Se poate semna de asemeni comportarea sulfamidelor față de reacții alcaloizilor cu care dau precipitate.

Metodele de dozare sînt destul de numeroase și se pot grupa astfel:

1) Metoda bromatometrică, constă în tratarea sulfamidei cu brom, rezultat dintr-un amestec de bromat și bromură de potasiu în mediu acid.

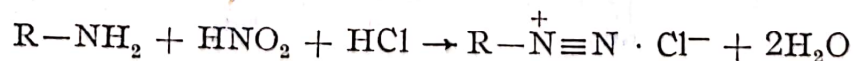


Se obține un dibromderivat al sulfamidei, iar bromul în exces se determină iodometric sau cu ajutorul soluției de acid arsenios.

2) Metoda acido-bazică se poate realiza în mediu parțial apos și în mediu neapos. Determinarea în mediu neapos se poate efectua fie titrînd bazicitatea grupării amină primară sau, mai curent, titrînd aciditatea grupării sulfamil. În acest caz, sulfamida se dizolvă într-un solvent ca alcool etilic, alcoolul metilic, acetonă, benzen, dimetilformamidă, butilamină sau amestecuri de acești solvenți și se titrează cu o soluție de metoxid de sodiu, în amestec de metanol-benzen, în prezența unui indicator corespunzător, cum ar fi albastrul de timol.

Determinarea în mediu parțial apos se face, dizolvînd sulfamida în amestecuri de apă și alcool sau apă și acetonă, titrînd fie direct cu o soluție alcalină de hidroxid de sodiu, fie indirect, titrînd excesul de soluție de hidroxid de sodiu cu o soluție acidă în prezența de indicatori corespunzători, fenolftaleină sau timolftaleină.

3) Metoda nitritometrică se bazează pe proprietățile grupării amină aromatică de a se diazota în prezența acidului azotos, în mediu de acid clorhidric, conform reacției:



Sulfamida se dizolvă într-un exces de acid clorhidric și se dozează cu o soluție de nitrit de sodiu de titru cunoscut. Punctul de echivalență se poate stabili fie electrometric, fie cu ajutorul unei hîrtii de iodură de sodiu amidonată, ca indicator extern, sau în prezență de oranj IV, ca indicator intern (Vasiliev și colab.) [20] [21] etc.

4) Metoda argentometrică este bazată în principiu pe formarea sării de argint cu ajutorul unei soluții titrate de azotat de argint și pe determinarea excesului de reactiv cu o soluție de tiocianat de amoniu în prezență de sulfat de fier (III) și amoniu, ca indicator.

Această metodă are o aplicare mai restrînsă: sulfaguanidina, sulfanilamida și sulfacetamida nu se pot doza prin această metodă. Chiar pentru unele sulfamide la care metoda de mai sus se aplică cu bune rezultate (sulfadiazina, sulfamerazina, sulfapiridina, sulfatiazol etc.) se preferă metoda nitritometrică.

5) Metodele colorimetrice se aplică de asemeni la determinarea cantitativă a sulfamidelor, mai ales cînd acestea se găsesc în cantități mici. În cazul metodelor colorimetrice se diazotează sulfamidele după normele obișnuite și diazoderivatul se cuplează cu N-(1-naftil)-etilendiamina, cînd se obține o colorație roșie (metoda A. C. Bratton și E. K. Marshall) [9]. Alte metode recomandă agenți diferiți de cuplare: N,N-dimetil- α -naftilamina (E. K. Marshall și colab. 1937) [9], timolul (M. Paget 1942) [10].

Principiul metodei de mai sus a fost formulat de Fuller [7], apoi modificat de Marshall [8] [9] și de alți mulți autori [22], aducînd sensibile ameliorări [23] [24].

6) Alte metode. Sulfamidele se mai pot determina cantitativ utilizînd cromatografia pe hîrtie, spectrofotometria în ultraviolet și polarografia.

În ultimul timp apar din ce în ce mai des lucrări de electrometrie, care permit o mai precisă stabilire a punctului de echivalență, atunci cînd indicatorii vizuali nu dau rezultate; este cazul soluțiilor colorate sau tulburi, în care acești indicatori dau erori.

Dintre metodele electrometrice, titrarea amperometrică cu doi electrozi de platină polarizabili s-a extins destul de mult și în domeniul controlului calității sulfamidelor; se lucrează la o tensiune de curent constantă de 200—400 mV, iar în cursul titrării se urmăresc variațiile de curent cu ajutorul unui galvanometru, variații produse ca urmare a reacțiilor ionilor sau moleculelor aflate în soluție.

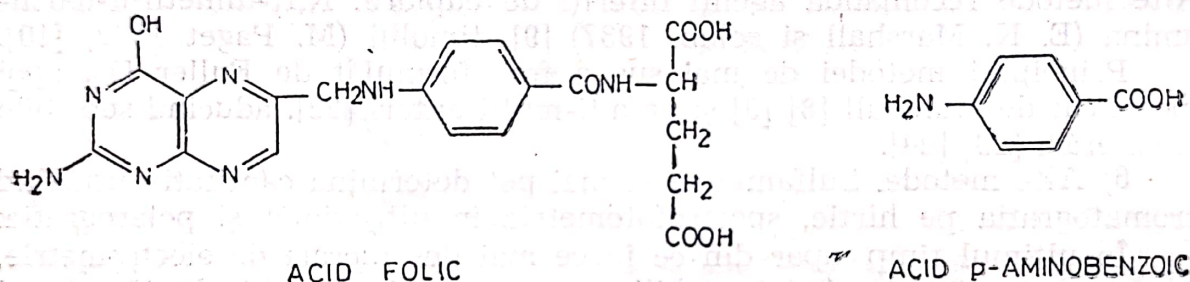
Titrarea amperometrică se aplică la dozarea unui număr important de sulfamide cu nitrit de sodiu și bromat de potasiu.

Cunoașterea mecanismului procesului de bacteriostază propriu sulfamidelor a fost încă de la început o problemă larg dezbătută.

S-a constatat de către mulți cercetători, între care și Fleming, că bacteriile, chiar și cele moarte, conțin o substanță antagonistă față de sulfamide. Această substanță a fost izolată din mediul de cultură al streptococului hemolitic (Starup, 1939), apoi s-a pus în evidență caracterul ei acid și a fost denumită Factor P. Woods [11] și Fildes [12] au studiat raporturile ce există între factorul P și sulfamidă, menționînd că între acești doi produși nu are loc o reacție chimică, ci există numai

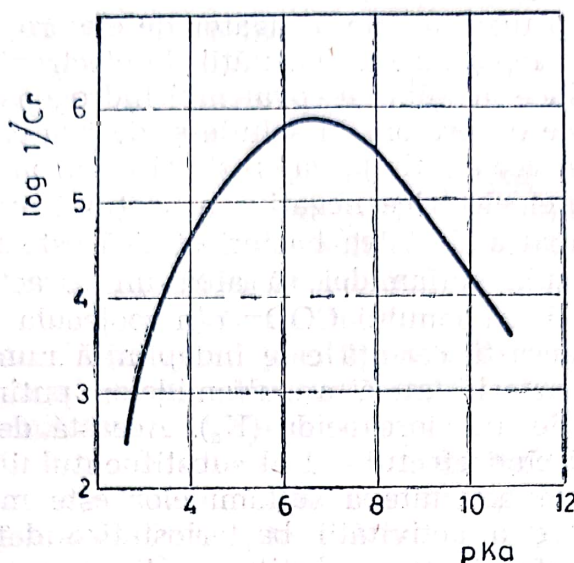
relații cantitative, competitive. De asemenea, ei au constatat că sulfamida este capabilă să inhibe reacțiile enzimatice la care ia parte factorul P, stabilind astfel antagonismul între aceste două substanțe. Autorii de mai sus sintetizează o serie de produși antagoniști sulfamidei, înlocuind gruparea sulfamil cu gruparea carboxil liberă sau esterificată. Dintre aceste substanțe, acidul p-aminobenzoic (PAB) s-a dovedit a avea cea mai puternică acțiune de inhibare a sulfamidelor, printre ele se mai menționează un număr de produși similari, ca: p-aminobenzoatul de dietil-aminoetanol (procaina), acidul p-nitrobenzoic, p-aminobenzoatul de etil etc.

Acidul p-aminobenzoic este considerat ca un metabolit esențial luînd parte la una sau mai multe reacții enzimatice, care favorizează creșterea bacteriilor [11], [12]. Pentru aceste microorganisme, acidul p-aminobenzoic constituie un factor de creștere. Sulfamidele intervin prin competiție cu acidul p-aminobenzoic, constituent al moleculei acidului pteroil-glutamic (acid folic), vitamină și factor de creștere pentru microorganisme; grație marelui asemănări structurale, sulfamidele îl pot înlocui în molecula acidului folic, tulburînd astfel procesul de creștere al bacteriilor, prin blocarea reacțiilor enzimatice.



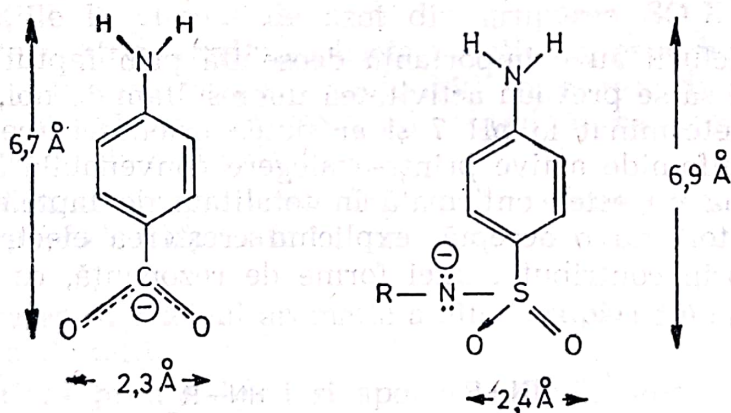
Cercetări mai recente, realizate cu acidul p-aminobenzoic marcat, au arătat că el este necesar pentru sinteza unei substanțe asemănătoare, acidul tetrahydroformilfolic, chiar și la bacteriile la care acidul folic nu influențează acțiunea sulfamidelor.

Unii autori (D. O. Roblin, 1942) [13] caută să explice activitatea bacteriostatică a sulfamidelor prin studiul constantelor lor de disociere. Constanta de disociere bazică (K_b) a acidului p-aminobenzoic este mică, de aproximativ $2,6 \times 10^{-12}$ și toate sulfamidele au constante apropiate de valorile de mai sus. Datorită faptului că variațiile acestor constante de disociere sînt foarte mici, nu s-a putut găsi o relație între aceste constante și activitatea bacteriostatică. În schimb, constantele de disociere acidă (K_a) ale sulfamidelor N_1 -substituie, sînt cuprinse într-o scară mai largă de variabilitate a valorilor (10^{-11} — 10^{-3}), ceea ce permite stabilirea „in vitro” a unei relații între bacteriostază și exponentul constantei acide de disociere (pK_a), exprimată prin curba de mai jos, în care, în ordonată, se înscriu valorile $\log. 1/C_r$, (C_r reprezentînd concentrația molară minimă necesară pentru a produce bacteriostaza speciei *Escherichia coli*, într-un mediu tamponat la pH 7), iar în abscisă, valorile pK_a -ului sulfamidei.



Se constată, la examinarea acestei curbe, că pe măsură ce pK_a -ul sulfamidelor crește, activitatea acestora trece printr-un maximum și apoi descrește.

Explicația dată acestui fapt este următoarea: ionul acidului p-aminobenzoic este asemănător cu molecula sulfamidelor în ceea ce privește structura spațială, distanțele interatomice și distribuția sarcinilor electrice, așa cum reiese din formulele de mai jos:



Ambele molecule conțin două grupări funcționale: o grupare amină, grefată pe nucleul aromatic în poziția para față de o grupare cu caracter electronegativ, carboxil și respectiv sulfamil, liberă sau substituită cu un radical.

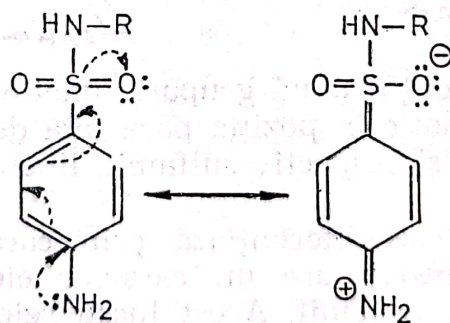
Cele două grupări se diferențiază prin caracterul lor electric în sensul că gruparea carboxil are un caracter electronegativ mult mai puternic decât gruparea sulfamil. Acest lucru reiese și din valorile constantelor de disociere acide ale acidului p-aminobenzoic, $K_a = 4,68 \cdot 10^{-5}$ și a p-aminobenzenesulfonamidei, $K_a = 10,43 \cdot 10^{-11}$.

De obicei, sulfamidele cele mai active conțin un substituent la azotul amidic al grupării sulfamil. Acest substituent influențează net caracterul acid al sulfamiei respective și, legat de aceasta, și acțiunea bacteriostatică.

În cazul în care substituentul este atrăgător de electroni, datorită efectului $-I$, va produce o micșorare a densității de electroni în jurul azotului amidic, ceea ce conduce la slăbirea covalenței hidrogen-azot, la eliberarea unui număr mai mare de protoni în soluție și deci la creșterea constantei de disociere acidă. În același timp, va crește și electronegativitatea grupei SO_2^- , datorită sarcinei electrice negative a azotului amidic din ionul de sulfamidă. Cum pentru activitatea bacteriostatică este necesar ca gruparea SO_2^- din molecula sulfamidei să aibă un caracter electronegativ, apropiat ca valoare de al ionului COO^- din molecula acidului p-amino-benzoic, rezultă că această cerință este îndeplinită numai la sulfamidele ionizate, acțiunea bacteriostatică a sulfamidelor putînd fi dedusă din valoarea constantei de disociere acidă (K_a). Această dependență nu este totală. Astfel, atunci cînd efectul $-I$ al substituentului este foarte puternic, deși constanta de aciditate a sulfamidelor este mult mărită, totuși se constată o scădere a activității bacteriostatice datorită faptului că afinitatea pentru electroni între substituent și gruparea SO_2 se soldează în favoarea substituentului, ceea ce are drept rezultat o scădere accentuată a electronegativității grupării SO_2 . Acest lucru explică partea descendentă a curbei prezentată mai sus

Din determinările experimentale efectuate reiese că cele mai active sulfamide sînt acelea care, la pH 7, au un pK_a în jur de 7. De exemplu, sulfanilamida ($pK_a = 10,42$) are o slabă activitate bacteriostatică în raport cu sulfadiazina ($pK_a = 6,48$), și sulfatiazolul ($pK_a = 7,12$), care sînt mult mai active.

Aceste concluzii au o importanță deosebită prin faptul că ar putea da posibilitatea să se prevadă activitatea unor sulfamide noi, după valoarea pK_a -ului determinat la pH 7 și ar putea orienta cercetările pentru obținerea de sulfamide active printr-o alegere convenabilă a substituentului. Dar teoria nu este confirmată în totalitate de faptele experimentale și unii autori nu o acceptă, explicînd creșterea electronegativității grupei SO_2^- , prin contribuția unei forme de rezonanță, ca în figura de mai jos.



Această structură apare sub influența efectului inductiv al substituentului și sub influența efectului $+E$ al grupării aminice.

Se poate observa în acest caz o distribuție electronică asemănătoare în ionul COO^- și în gruparea SO_2NH-R .

Pe de altă parte, teoria susține că între cele două grupări funcționale, amină aromatică și gruparea sulfamil, prima, manifestând o reactivitate chimică sporită, este mai importantă în apariția acțiunii bacteriostatice decât gruparea sulfamil (Kumler și Daniels, 1943) [14].

Din cele expuse mai sus rezultă că activitatea sulfamidelor nu poate fi atribuită unei anumite funcții sau părți din moleculă, ci acestea, în ansamblul lor, contribuie la apariția acțiunii bacteriostatice.

Toate sulfamidele cu acțiune bacteriostatică, întrebuințate în terapeutică, conțin în mod obligatoriu, în molecula lor, nucleul benzenic. De asemenea, este necesar ca în poziția para, față de gruparea sulfamil, să se găsească o grupare amină primară liberă; înlocuirea grupării amină cu alte grupări chimice face să dispară activitatea. Totuși, se poate menționa p-nitrosulfatiazolul (Nisulfazolul) ca o excepție de la această regulă, deoarece derivatul prezintă o slabă acțiune bacteriostatică, numai în măsura în care gruparea NO_2 este redusă în organism. Dacă gruparea amină se grefează în pozițiile orto sau meta, sulfamidele rezultate sînt inactive, ceea ce atestă importanța poziției para pentru activitatea bacteriostatică.

Prin substituții efectuate pe gruparea amină se obțin derivați sulfamidici cu activitate micșorată; există tendința ca acei derivați în care substituțiile se fac cu grupări chimice ușor eliminabile — cum s-a constatat că este cazul grupării azo- să regenereze în organism gruparea amină liberă a sulfamidei.

Substituțiile la atomul de azot din gruparea SO_2NH_2 sînt extrem de importante pentru activitatea bacteriostatică și este demn de remarcat acțiunea de potențare a acestei activități, prin introducerea de nuclee heterociclice, atrăgătoare de electroni, obținîndu-se prin aceste substituții sulfamidele cele mai valoroase.

Prin alchilarea grupării SO_2NH_2 nu se suprimă total activitatea, ci doar se micșorează, chiar atunci cînd catenele au o greutate moleculară mică.

Introducerea în nucleul aromatic a altor grupări funcționale, conduce la dispariția activității.

Descoperirea prontosilului și apoi a sulfanilamidei au constituit, la vremea lor, punctul de plecare al unei noi metode de tratament — sulfamidoterapia — care s-a dezvoltat paralel cu numărul mare de sulfamide noi apărute ca medicamente. Perioada din timpul celui de al doilea război mondial, și imediat următoare, a coincis cu o dezvoltare extraordinară a chimiei, reflectată și în domeniul medicamentului, între altele, a aplicării în clinică a sulfamidelor. Apariția antibioticelor a făcut să stagneze această dezvoltare, însă, în ultimii ani, importanța sulfamidelor a revenit prin apariția celor cu acțiune bacteriostatică prelungită, a sulfamidelor antidiabetice și a celor diuretice.

Activitatea sulfamidelor cu acțiune bacteriostatică este îndreptată în special asupra cociilor grampozitivi (stafilococ, streptococ etc.) gram-negativi (gonococ) și asupra unor bacili gramnegativi (dizenteric, Friedländer etc.).

Sulfamidele sînt inactive față de bacilii acido-rezistenți și de asemeni practic fără acțiune în malarie.

Maladiile provocate de streptococ (erizipel, amigdalite și faringite streptococice, infecții puerperale, septicemii etc.) constituie indicații majore pentru sulfamidoterapie.

De asemenea, progrese mari s-au făcut în tratamentul meningitei, provocate de către diferiți agenți bacterieni (meningococ, gonococ, streptococ), în gonoreea bărbaților și femeilor, cu rezultate bune și rapide, mai ales prin utilizarea unor doze mari; este de notat însă rezistența dobîndită destul de repede, a gonococilor față de sulfamide. Colibacilii sînt relativ puțin sensibili la acțiunea acestor medicamente.

Remarcabilă este acțiunea sulfamidelor în combaterea pneumoniei, mai ales în formele grave ale bătrînilor, altădată cu un mare procent de mortalitate, redus astăzi la 5—6%.

În general, sulfamidele clasice nu acționează asupra microorganismelor anaerobe din grupul *Clostridium*, *C. sporogenes*, *C. fermentans*, care provoacă cangrena gazoasă. Totuși Mafenidul sau p-aminometilbenzen-sulfonamida, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$, sulfamidă diferită de tipul celor clasice, este foarte activă contra microorganismelor mai sus-menționate și în timpul războiului a adus mari servicii în chirurgie.

Sulfamidele se administrează per os, sub formă de comprimate, sau unele dintre ele intravenos, de cele mai multe ori sub formă de săruri de sodiu, de preferat în soluție izotonică de clorură de sodiu, deoarece soluțiile injectabile sînt foarte alcaline ($\text{pH} = 9-11$) administrarea intravenoasă se va face cu multă precauție și după o diluare convenabilă. Nu se administrează intrarahidian. Local, sulfamidele se pot aplica în unguente sau sub formă de pulveri.

În infecții grave, se recomandă tratamentul de șoc, urmărind, prin administrări masive de sulfamide, atît pe cale intravenoasă cît și oral, în perioada inițială de atac, realizarea de concentrații mari în sînge, de 5—20 mg la 100 ml și chiar mai mult. Doza este apoi scăzută în mod progresiv, astfel încît să se mențină o concentrație ridicată de sulfamidă liberă în sînge.

Unele sulfamide se leagă de proteinele serice, formînd o combinație labilă, din care sulfamida este pusă în libertate în timp și în mod progresiv; această combinație sulfamidă-proteine serice, determină acțiunea prelungită.

Dozele administrate variază atît cu natura sulfamidei cît și cu gravitatea infecției. În general, la adult, se administrează 6—12 g/zi, în doze fracționate.

Eliminarea sulfamidelor se face, fie ca atare, fie sub formă de derivați N_4 -acetilați sau în combinație cu acidul glucuronic.

Derivații acetilați ai sulfamidelor sînt mai puțin activi decît sulfamida administrată și grație solubilității reduse, prezintă pericolul de a leza rinichiul prin cristalizarea lor în tubii renali (cristalurie). Din această cauză, pentru unele sulfamide se recomandă administrarea de cantități mari de lichide împreună cu carbonat acid de sodiu în scopul

de a alcaliniza lichidele fiziologice și de a mări astfel solubilitatea lor în urină.

Spre deosebire de sulfamidele obișnuite, sulfamidele cu resorbție foarte lentă la nivelul intestinului, nefiind absorbite decât în cantități neglijabile, sînt eliminate aproape exclusiv pe cale digestivă.

În general, sulfamidele sînt bine tolerate, dar atunci cînd sînt administrate în doze masive pot provoca reacții secundare neplăcute, care se traduc prin lipsă de poftă de mîncare, dureri de cap, astenie, amețeli, diaree, vărsături, tulburări renale, care, în cazuri mai grave, pot merge pînă la blocaj renal total.

Pentru a elimina acest inconvenient se recomandă asociațiile de sulfamide, în care fiecare sulfamidă, fiind administrată în cantități mai mici, pericolul de cristalizare a derivaților acetilați respectivi este mult redus. Reacțiile secundare menționate, sînt în mare măsură îndepărtate prin administrarea sulfamidelor cu acțiune prelungită.

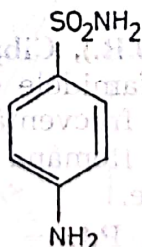
Sulfamidele pot provoca tulburări sanguine, dintre care foarte gravă este cianoza, datorită în special formării de methemoglobină, ca și de agranulocitoză. De asemeni, se pot observa stări alergice, anemii sau tulburări nervoase.

Sulfamidele cu acțiune antibacteriană se pot clasifica, luînd în considerare structura lor chimică; am preferat pentru cele mai multe dintre ele criteriul resorbției, reunind într-o grupă separată, intitulată alte sulfamide, acelea ce nu se pot încadra în criteriul adoptat.

2.1.1. SULFAMIDE CU RESORBȚIE ȘI ACȚIUNE RAPIDĂ

În acest capitol se vor trata sulfamidele obișnuite la care se referă mai ales noțiunile expuse în capitolul precedent.

2.1.1.1. Sulfanilamida (D.C.I.), Streptocid alb, Prontalbin, p-amino-benzensulfonamidă. Este prima sulfamidă albă întrebuințată mult timp și pe scară largă în terapeutică. După cum se știe, această sulfamidă constituie fracțiunea activă din prontosilul roșu. Pulveră cristalină,



SULFANILAMIDA

P.t. = 164,5—166,5°, solubilă în apă (0,42 g/o la 15°) solubilă în alcool (1 g : 37 ml), foarte solubilă în acetonă (1 : 5 ml), de asemenea solubilă în glicerol, solubilă în soluții acide și mai greu în soluții alcaline de hidroxid de sodiu și potasiu.

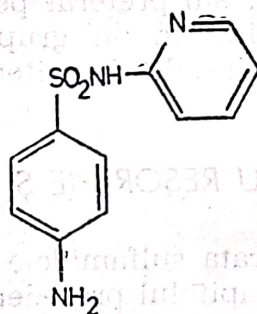
Cunoscută ca substanță chimică cu mulți ani în urmă (Gelmo, 1908) [15] se prepară prin amidarea cu amoniac a p-acetilaminobenzensulfoclorurii, produsul final obținut fiind desacetilat prin hidroliză alcalină sau acidă. Poate fi sintetizată și prin alte metode.

Această substanță a deținut, în special înainte de anul 1940, un rol important în combaterea diferitelor infecții produse de streptococ și de meningococ, dar a fost înlocuită de alte sulfamide mai active și în mare parte de antibiotice.

2.1.1.2. Sulfapiridina (D.C.I.), Dagenan, Eubasină, 2-sulfanilamidopiridină. Pulvere cristalină albă, P.t. = 191—193°, puțin solubilă în alcool etilic, în eter etilic și în cloroform, solubilă în mediu acid, foarte solubilă în hidroxizi alcalini prin formarea sării de sodiu.

Se prepară tratând p-acetilaminobenzensulfoclorura cu 2-aminopiridina, în piridină, urmată de hidroliza alcalină a 2-(N₄-acetilsulfanilamido)piridinei, sub formă de sare de sodiu. Prin neutralizare cu un acid se obține sulfapiridina, P.t. = 191—193°, [16] [27].

Sulfapiridina, astăzi complet părăsită din cauza toxicității sale destul de mari, merită a fi menționată pentru serviciile mari pe care le-a adus, fiind prima sulfamidă activă în combaterea cu succes a pneumoniilor,



SULFAPIRIDINA

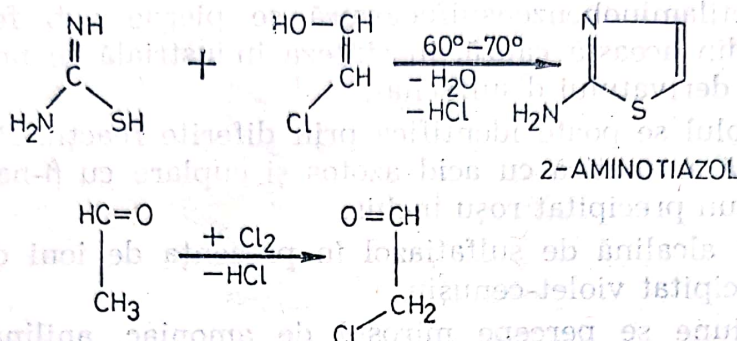
atît la copii, cît și, mai ales, la bătrîni, reducînd într-o mare proporție mortalitatea. De asemenea, este activă în infecțiile cu gonococ și meningococ.

2.1.1.3. Sulfatiazol (D.C.I., D.R.), Cibazol, Eleudron, Tiazomid, 2-sulfanilamidotiazol. Una dintre sulfamidele cunoscute încă din anul 1940 și care și astăzi găsește o destul de frecventă întrebuințare, fapt pentru care a fost înscrisă în Farmacopeea Română ed. a IX-a. Este preparată de industria noastră de medicamente.

Cristale albe sau alb-gălbui, P.t. = 200—204°, foarte puțin solubile în apă, greu solubile în alcool, practic insolubile în eter etilic și cloroform, foarte solubile în acetonă, în soluții alcaline și acide.

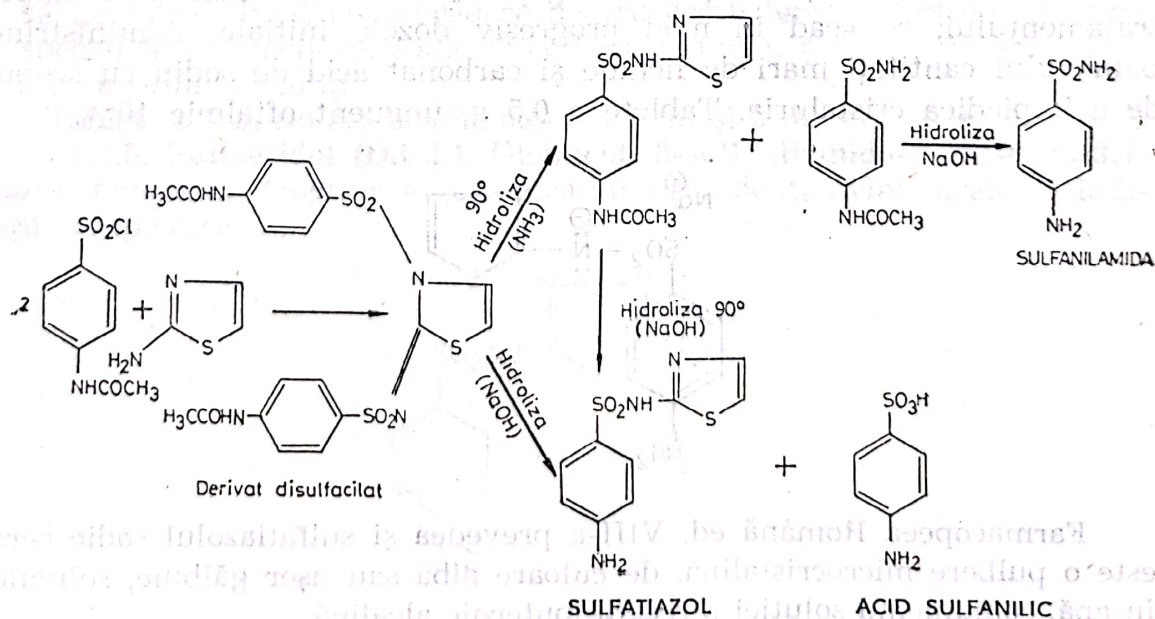
Sulfatiazolul se prepară prin condensarea p-acetilaminobenzensulfoclorurii (CAS) cu 2-aminotiazolul, urmată de hidroliza intermediarului acetilat, după cum s-a arătat în partea introductivă a acestui capitol [29], [30].

2-Aminotiazolul necesar reacției de mai sus, se obține tratând tiourea cu cloroacetaldehida, care, la rândul ei, se prepară prin clorurarea acetaldehidei la o temperatură de 16—18°:



Este de remarcat că în cazul sintezei sulfatiazolului, la faza de condensare a 2-aminotiazolului cu p-acetilaminobenzensulfoclorura, ia naștere un derivat disulfacilat. Acest derivat se formează cu randamente bune dacă sint respectate condițiile precise de pH și de temperatură. Astfel reacția începe la un pH acid, în jur de 6; un pH superior ar determina precipitarea aminotiazolului. Pe măsură ce acest reactant se consumă în reacție, pH-ul este urcat către neutralitate cu ajutorul carbonatului acid de sodiu. Reacția este apoi condusă la o temperatură cuprinsă între 10 și 20°.

Prin tratarea derivatului disulfacilat cu amoniac la 90° se obține p-acetilaminobenzensulfonamida și N₄-acetilsulfatiazol. Prin hidroliză în



mediu de hidroxid de sodiu, p-acetilaminobenzensulfonamida trece în p-aminobenzensulfonamidă, iar N₄-acetilsulfatiazolul în sulfatiazol. Prin hidroliză, în prezența hidroxidului de sodiu a derivatului disulfacilat se ajunge direct la sulfatiazol, însă în această operație jumătate din cantitatea de p-acetilaminobenzensulfoclorură se pierde sub formă de acid sulfanilic și din această cauză, în sinteza industrială se preferă tratarea cu amoniac a derivatului disulfacilat.

Sulfatiazolul se poate identifica prin diferite reacții. Prin diazotarea funcției amină aromatică cu acid azotos și cuplare cu β-naftol se obține o colorație și un precipitat roșu închis.

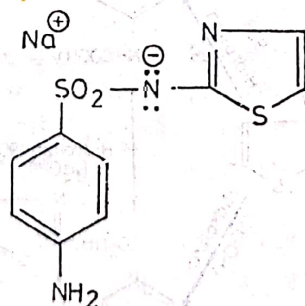
O soluție alcalină de sulfatiazol în prezența de ioni de cupru, formează un precipitat violet-cenușiu.

Prin fuziune se percepe mirosul de amoniac, anilină și hidrogen sulfurat, în timp ce reziduul se colorează în brun roșcat.

O soluție de sulfatiazol în mediu de acid clorhidric diluat, depune în prezența unei soluții saturate de acid picric, cristale aciculare prismatice de picrat, cu P.t. = 196—198°.

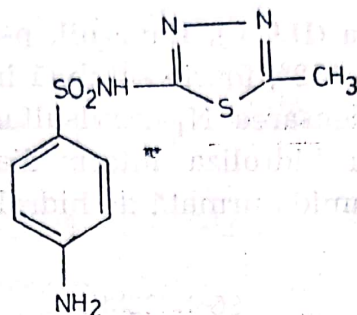
Determinarea cantitativă a sulfatiazolului se poate realiza prin metodele generale, care au fost indicate în partea introductivă. În Farmacopeea Română, ed. a IX-a determinarea se face cu o soluție de hidroxid de sodiu 0,1 N, pînă la colorația albastră persistentă a timolftaleinei.

Se recomandă în combaterea infecțiilor gonococice, meningococice, da bune rezultate în colibaciloză, în dizenterii bacilare, în pneumonie, însă importanța terapeutică a acestei sulfamide a scăzut mult odată cu apariția altor sulfamide mai valoroase, care au înlocuit-o. La adult, în cazuri obișnuite, se administrează 4—5 g în 24 ore, cantități care se pot dubla în cazuri grave; la copii, 2—5 g pe zi. În ambele cazuri, în timpul tratamentului, se scad în mod progresiv dozele inițiale, administrînd bolnavului cantități mari de lichide și carbonat acid de sodiu cu scopul de a împiedica cristaluria. Tablete a 0,5 g, unguent oftalmic 10%.



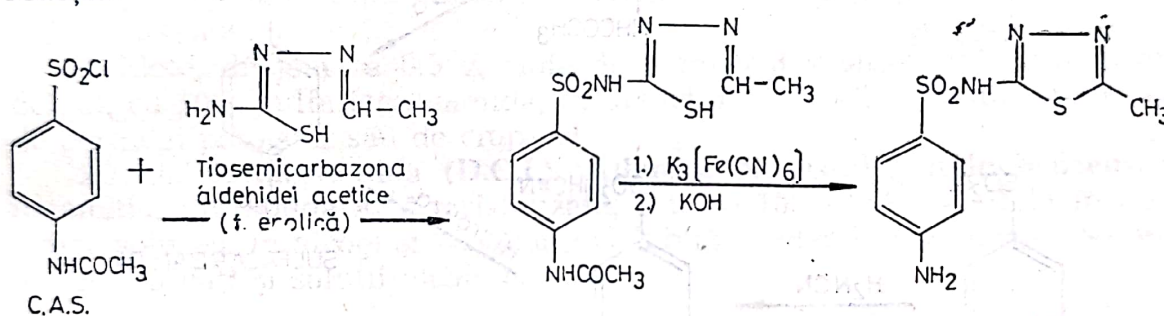
Farmacopeea Română ed. VIII-a prevedea și sulfatiazolul sodic care este o pulbere microcristalină, de culoare albă sau ușor gălbuie, solubilă în apă, comunicînd soluției o reacție puternic alcalină.

2.1.1.4. Sulfametizol (D.C.I.), Rufol, 2-sulfanilamido-5-metil-1-tia-3,4-diazol. Cristale de culoare albă P.t. = 204—206°, cu gust amar, puțin solubile în apă rece ($2,5 \cdot 10^{-4}$ la pH 6,5), mult mai solubile în apă caldă, solubile în alcool (1,3%) și foarte solubile în acetonă (10%).



SULFAMETIZOL

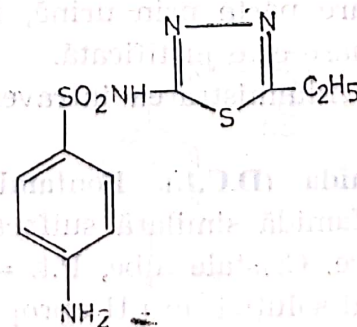
Se prepară din tiosemicarbazona acetaldehidei care se condensează cu p-acetilaminobenzensulfoclorura (CAS), după următoarea schemă de reacție:



Sulfametizolul se elimină relativ repede din organism, însă are avantajul de a realiza concentrații urinare destul de ridicate, ceea ce face ca să fie întrebuințat cu precădere pentru combaterea infecțiilor urinare, în special în colibaciloză. Față de ceilalți germeni, acțiunea sa este similară cu a sulfatiazolului.

Tablete 0,5 g, fiole de sare sodică a 1 ml și 5 ml, cu 0,4 g/ml.

2.1.1.5. Sulfaetidol (D.C.I.), Globucid, 2-sulfanilamido-5-etil-1-tia-3,4-diazol, omologul superior al compusului precedent, avînd aceleași indicații terapeutice.

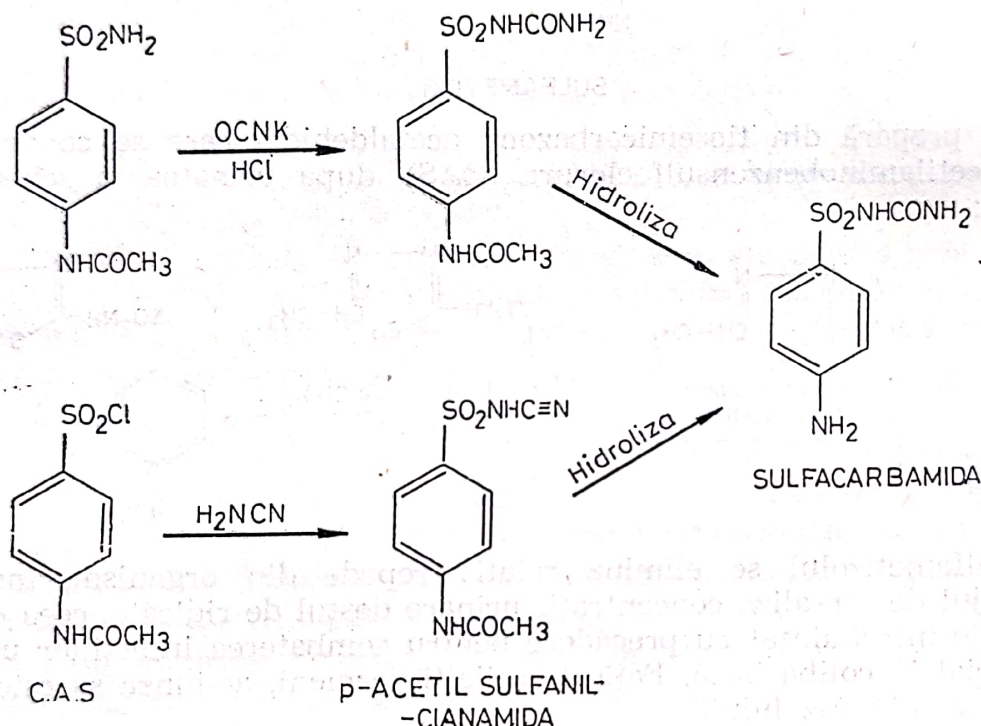


SULFAETIDOL

Pulbere cristalină, P.t. = 185,5—186° puțin solubilă în apă, ($2,5 \cdot 10^{-4}$) foarte solubilă în metanol și etanol, extrem de solubilă în acetonă (1 : 10), mult mai puțin în eter și în cloroform, greu solubilă în benzen. Posedă o ușoară acțiune „depot“.

2.1.1.6. Sulfacarbamida (D.C.I.), Euvernil, p-aminobenzensulfoniluree. Sulfamidă, cu P.t. = 151—152°, foarte solubilă în apă.

Se prepară prin condensarea N₄-acetilsulfanilamidei cu cianatul de potasiu în mediu acid și hidroliza intermediarului obținut, sau prin tratarea CAS-ului cu cianamida urmată de hidroliză acidă:

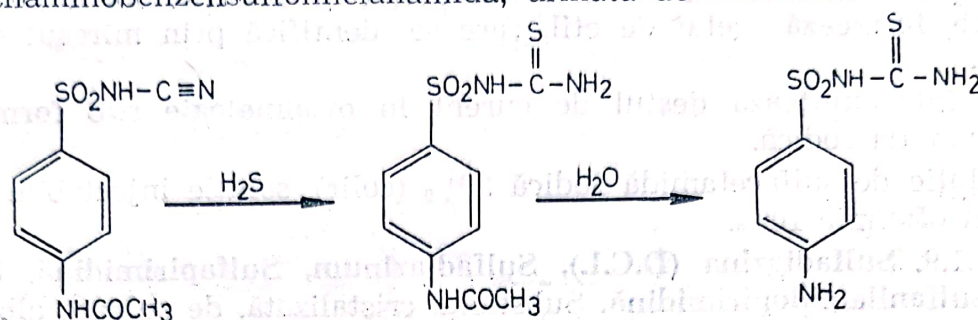


Prin administrare orală de doze mari și relativ frecvente (3—9 g/zi, în trei rînduri), se realizează concentrații sanguine ridicate și deoarece se elimină în cea mai mare parte prin urină, întrebuintarea sa pentru combaterea infecțiilor urinare este justificată.

Comprimate a 0,5 g. Administrarea intravenoasă se face cu soluție de 25%; fiole a 10 ml.

2.1.1.7. Sulfatiocarbamida (D.C.I.), Fontamidă, Badional, p-aminobenzensulfonilthioureă. Sulfamidă similară sulfacarbamidei, atât ca structură, cât și ca întrebuintare. Cristale albe, P.t. = 171,5—172°, destul de solubile în apă, comunicînd soluției un pH apropiat de 7, ceea ce distinge această sulfamidă de celelalte ale căror soluții apoase sînt foarte alcaline.

Se prepară ca și sulfacarbamida prin adăugarea hidrogenului sulfurat la p-acetilaminobenzensulfonilcianamidă, urmată de hidroliză:

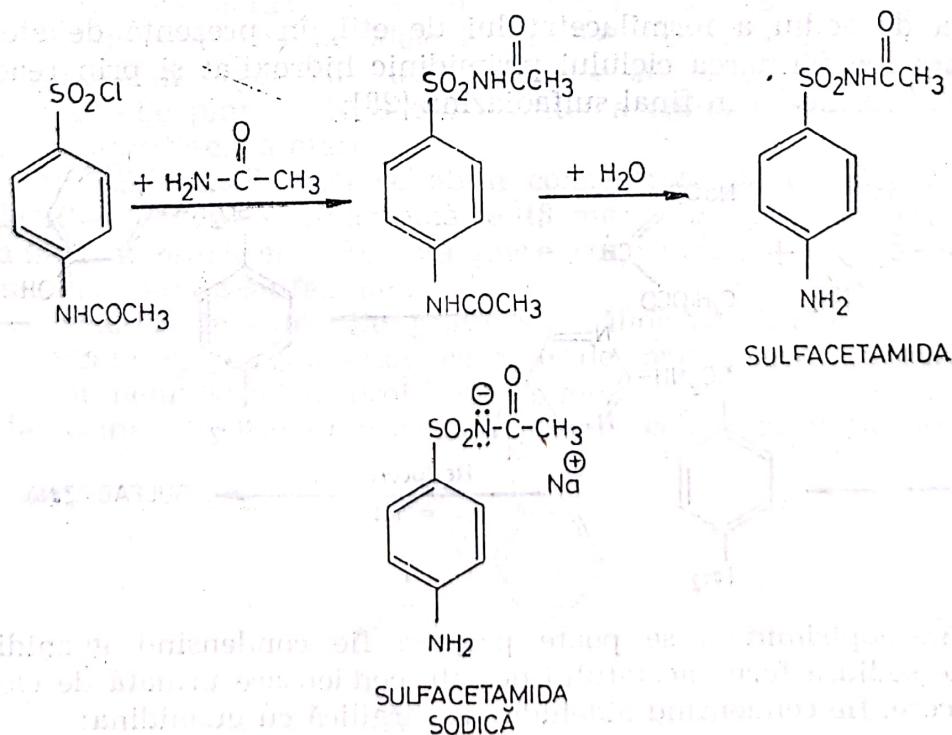


În afară de combaterea infecțiilor urinare, sulfatiocarbamida se întrebuințează în tratamentul unor micoze și a unor infecții bacteriene cutanate cu stafilococ sau chiar cu bacilul tuberculos, de asemenea, se mai prescrie pentru tratamentul arsurilor de gradul I și II.

Se administrează oral, pînă la 10 g pe zi, în doze fracționate, la intervale de două la trei ore. Soluții injectabile de 50% a derivatului sodat se pot administra după diluare convenabilă, în injecții intramusculare sau intravenoase.

Tablete, drajeuri a 0,5 g, fiole de 6 ml a 3 g sulfamidă, sub formă de gel, cu 10% sulfatiocarbamidă, în arsuri, în infecții cutanate provocate de germeni patogeni sau de ciuperci.

2.1.1.8. Sulfacetamida (D.C.I.), Albucid, N_1 -acetil-p-aminobenzensulfonamida. Sulfamidă albă, cristalizată, P.t. = 182—184°, solubilă în apă, foarte solubilă în alcool și acetonă, insolubilă în eter și cloroform, solubilă în acizi diluați și soluții alcaline.



Se prepară din p-acetilaminobenzensulfoclorură și acetamidă.

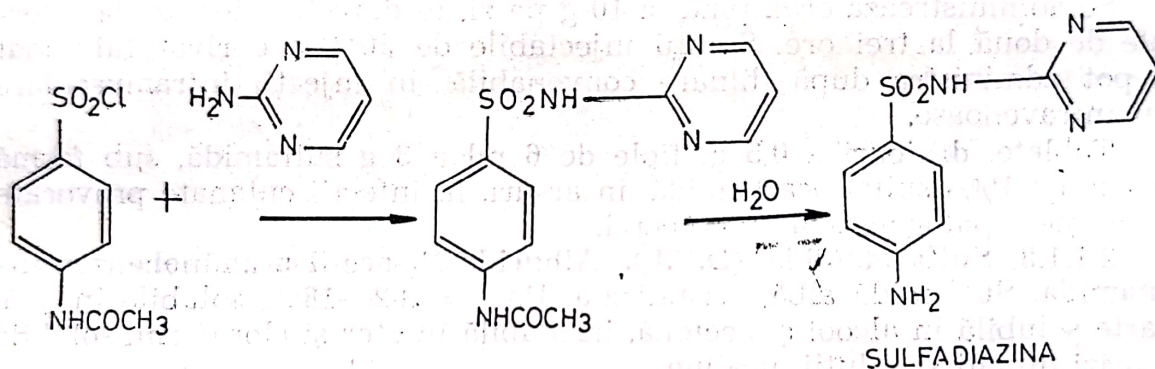
În prezența acidului sulfuric concentrat și a alcoolului etilic, prin încălzire, formează acetat de etil, care se identifică prin mirosul caracteristic.

Se întrebuințează destul de curent în oftalmologie sub formă de sulfacetamidă sodică.

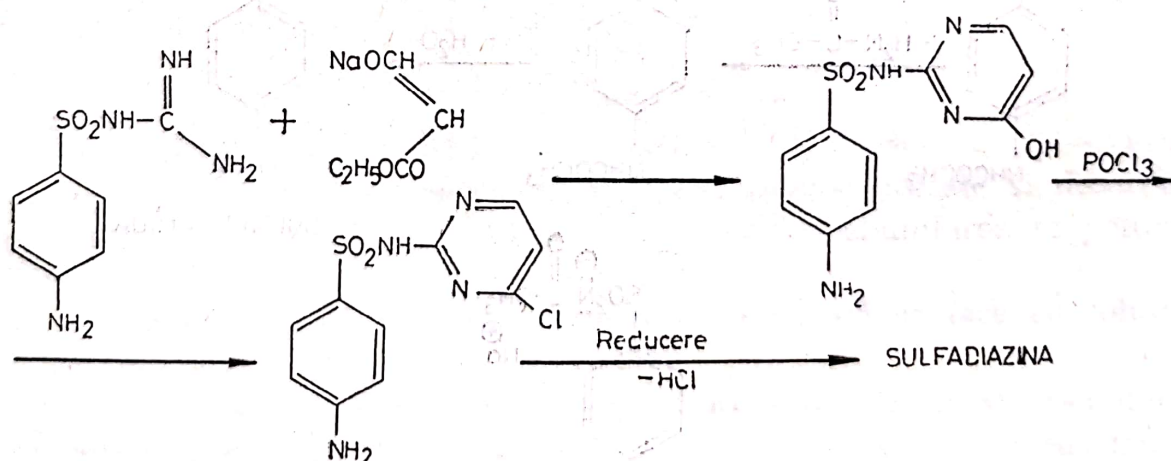
Soluție de sulfacetamidă sodică 20% (colir), soluție injectabilă 15%, unguent oftalmic 10%.

2.1.1.9. Sulfadiazina (D.C.I.), Sulfadiazinum, Sulfapirimidină, Debenal, 2-sulfanilamidopirimidină. Substanță cristalizată, de culoare albă sau ușor colorată în galben, sensibilă la lumină, P.t. = 252—256° (desc). Foarte puțin solubilă în soluții diluate de acizi și alcali.

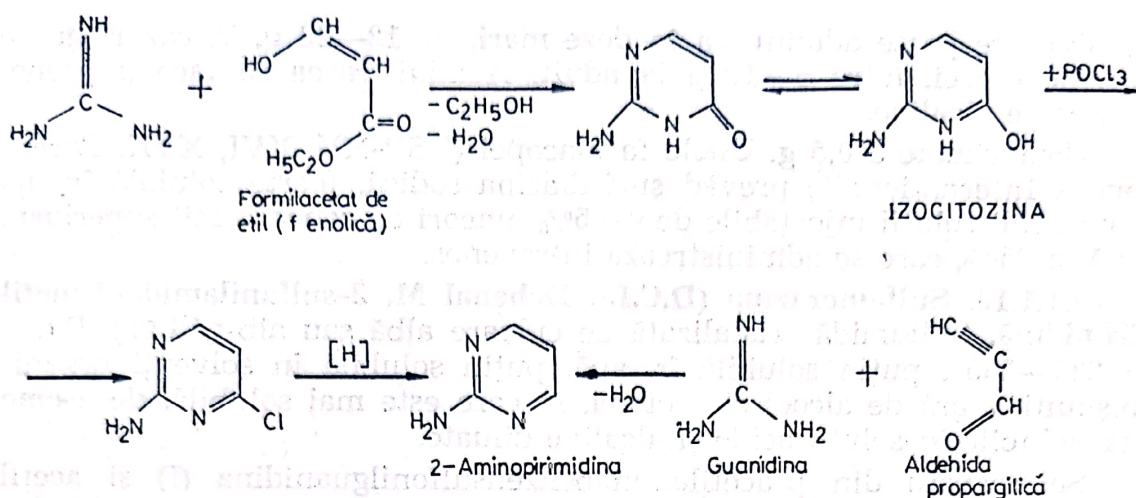
Se poate sintetiza condensând 2-aminopirimidină cu CAS și hidroliza acetil-derivatului obținut, sau condensând p-aminobenzensulfonilguanidina



cu sarea de sodiu a formilacetatului de etil, în prezență de etoxid de sodiu are loc formarea ciclului pirimidinic hidroxilat și prin reacții cunoscute se formează în final sulfadiazina [28]:



2-Aminopirimidina se poate prepara fie condensând guanidina cu sarea de sodiu a formilacetatului de etil, condensare urmată de clorurare și reducere, fie condensând aldehida propargilică cu guanidina:



În mediu de hidroxid de sodiu, la adăugarea unei soluții de sulfat de cupru peste o soluție de sulfadiazină se formează un precipitat verde-galben care trece apoi în cenușiu-violet. Prin fuziune cu carbonat de sodiu se degajă amoniac și hidrogen sulfurat.

Sulfadiazina tratată cu o soluție alcoolică de resorcinol în prezență de acid sulfamic ($\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_3\text{H}$) dă o colorație roșie-închisă, care prin diluare cu apă răcită și amoniac se transformă în albastru sau albastru-roșietic.

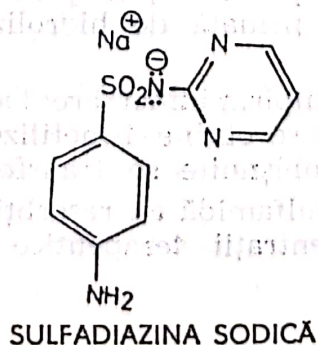
Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede pentru determinarea cantitativă a produsului, metoda nitritometrică.

Sulfadiazina este o sulfamidă cu absorbție moderată și eliminare mai lentă decât sulfatiazolul, datorită legării într-o proporție mai mare de proteinele protoplasmice. Se elimină prin urină, însă fiind destul de greu solubilă în apă și în lichidele fiziologice, există pericolul de cristalurie. Introdusă în organism, sulfadiazina se acetilează într-o proporție care poate ajunge pînă la 10% din cantitatea administrată, și restul se elimină, în majoritate, ca atare.

Cu ajutorul sulfadiazinei se obțin concentrații superioare în sânge, în jur de 10—20 mg% și chiar pînă la 48 mg%, în funcție de cantitatea de sulfamidă administrată. Această mare concentrație sanguină explică activitatea deosebită a sulfamidei.

Se recomandă în infecțiile grave ale căilor respiratorii, în special pentru combaterea pneumoniilor cauzate de pneumococ, în cazuri de meningită cu meningococ, în profilaxia ciumei.

Sulfadiazina este una dintre sulfamidele cele mai puțin toxice și

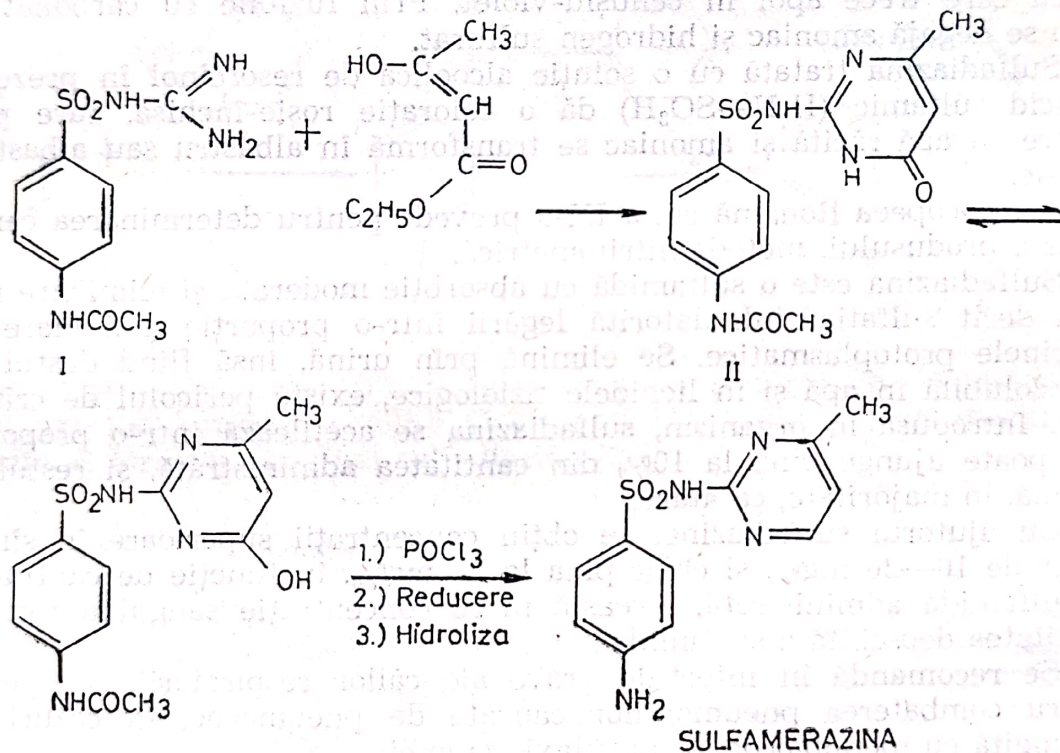


de aceea se poate administra în doze mari, de 12—20 g, în cazuri grave, dar, de obicei, între 5—10 g la adult. Administrarea se face împreună cu lichide alcaline.

Comprimat a 0,5 g. Unele farmacopei (USP-XV, XVI, XVII, Farmacopeea Internațională) prevăd sulfadiazina sodică, foarte solubilă în apă (1 g : 2 ml) soluții injectabile de 4—5%, uneori de concentrații superioare, pînă la 25%, care se administrează intravenos.

2.1.1.10. Sulfamerazina (D.C.I.), Debenal M, 2-sulfanilamido-4-metil-pirimidină. Sulfamidă cristalizată de culoare albă sau alb-gălbuie, P.t. = 234—235°, puțin solubilă în apă, puțin solubilă în solvenți organici obișnuiți, afară de alcool și acetonă, în care este mai solubilă, de asemenea, solubilă în soluții acide și alcaline diluate.

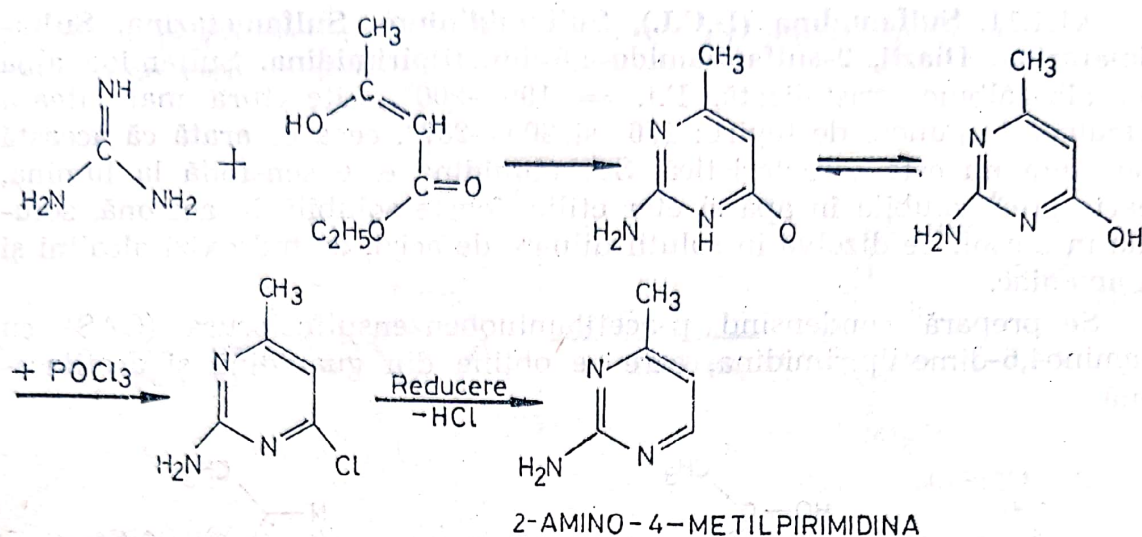
Se prepară din p-acetilaminobenzensulfonilguanidina (I) și acetylacetat de etil, se formează 2-(N₄-acetilsulfanilamido)-4-metil-1,6-dihidro-6-pirimidona (II), intermediar care, prin clorurare, reducere și hidroliză, conduce la sulfamerazină [28]:



Sulfamerazina se mai poate obține prin condensarea CAS-ului cu 2-amino-4-metilpirimidina, urmată de hidroliza produsului intermediar format.

Sinteza 2-amino-4-metilpirimidinei are loc prin tratarea guanidinei cu esterul acetylacetic cînd se obține 4-metilzocitozina, care prin reacții de clorurare și reducere obișnuite se transformă în amina respectivă.

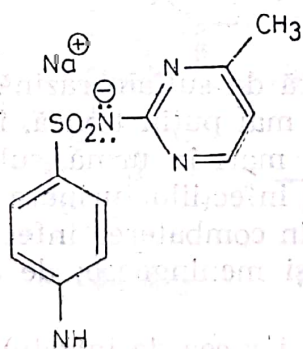
Sulfamerazina este o sulfamidă cu resorbție foarte rapidă, permițînd astfel obținerea de concentrații terapeutice sanguine foarte ridicate



(10—15 mg/100 ml) imediat după administrarea primelor doze, ceea ce dă posibilitatea aplicării unei terapii de atac. Față de resorbția sa foarte rapidă, eliminarea sulfamerazinei este ceva mai lentă, ceea ce explică menținerea în sânge a unei concentrații ridicate. Efectul de prelungire a activității este datorit legării masive (80%) a acestei sulfamide cu proteinele protoplasmice. În organism, sulfamerazina este acetalată în proporție mare (30% în sânge și 60% în urină); derivatul acetalat este mai stabil și la tratament se recomandă ca sulfamida să fie administrată cu lichide în cantități mari. În lichidul cefalorahidian, sulfamerazina realizează concentrații terapeutice destul de mari.

Sulfamidă foarte activă în pneumonii și în meningite provocate de meningococ.

Se administrează per os, pentru adulți, ca doză de atac 3—4 g și chiar pînă la 10 g, în cazuri grave.



SULFAMERAZINA SODICĂ

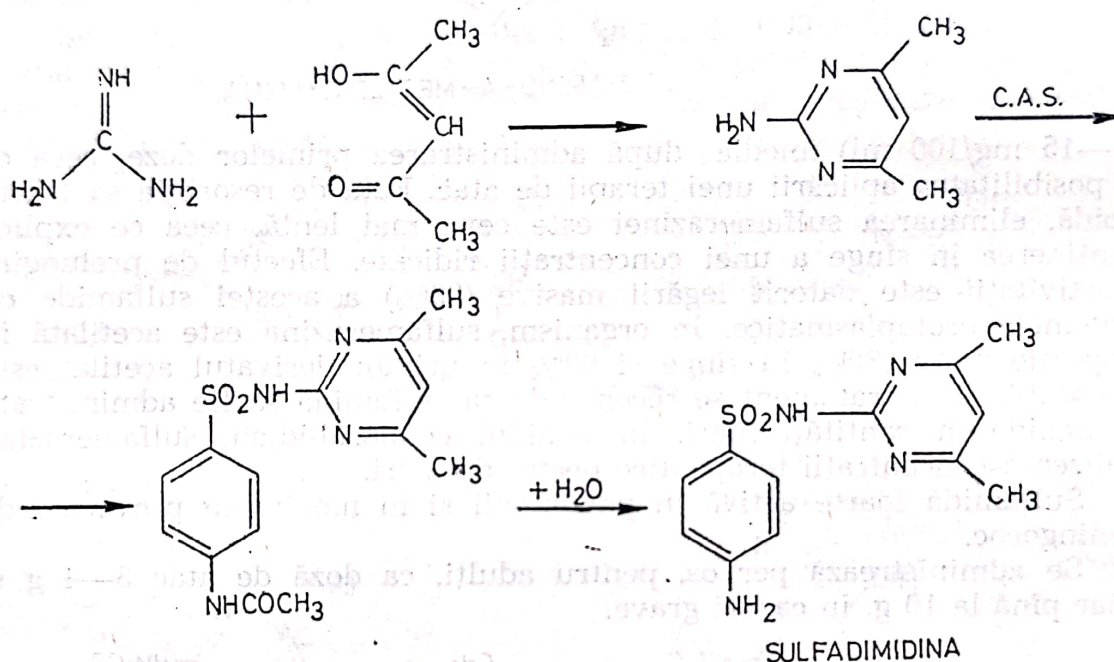
Aceste doze se administrează fracționat și se pot micșora în timpul tratamentului la 1 g la fiecare opt ore.

Sulfamerazina sodică se poate administra pe cale intramusculară sau intravenoasă, fiind foarte solubilă în apă (1 g : 3,6 ml).

Se prepară soluții injectabile cu o concentrație de 5%.

2.1.1.11. Sulfamidina (D.C.I.), Sulfamidinium, Sulfametazina, Sulfadimerazina, Diazil, 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidina. Sulfamidă albă sau alb-gălbuie, cristalizată, P.t. = 196—200°. Literatura mai citează următoarele puncte de topire: 176° și 205—207°, ceea ce arată că această constantă nu este caracteristică. Sulfadimidina este sensibilă la lumină, foarte greu solubilă în apă și eter etilic, foarte solubilă în acetonă, solubilă în alcool. Se dizolvă în soluții diluate de acizi, de hidroxizi alcalini și în amoniac.

Se prepară condensând p-acetilaminobenzensulfoclorura (CAS) cu 2-amino-4,6-dimetilpirimidina, care se obține din guanidină și acetilacetone:

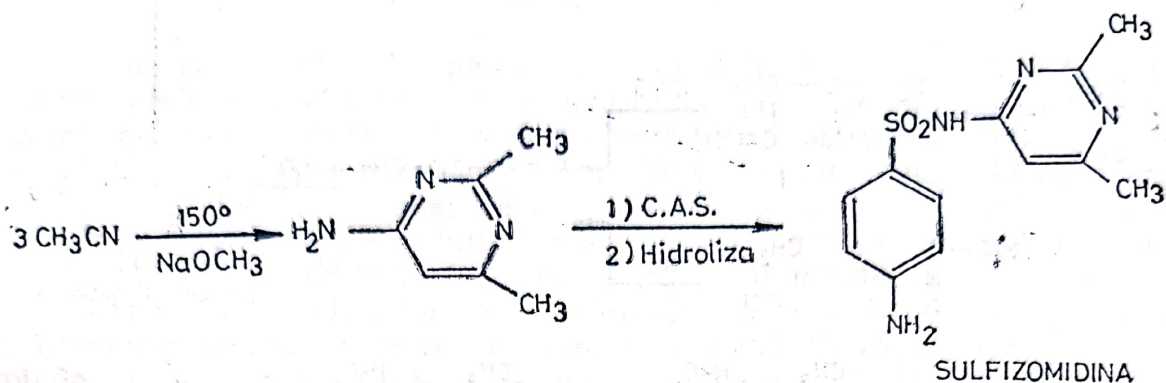


Sulfamidă foarte apropiată de sulfamerazină din punct de vedere al comportării sale în organism, mai puțin toxică, însă se elimină ceva mai repede. Realizând concentrații mari în urină, sulfadimidina se întrebuințează cu succes în combaterea infecțiilor urinare (colibacil). De asemenea, această sulfamidă este activă în combaterea infecțiilor provocate de pneumococ, streptococ, stafilococ și meningococ; de asemenea activă în coccidioză.

Doza de atac este de 5 g, iar cea de întreținere de 1—1,5 g la 6 ore. Tablete a 0,5 g, sirop 10%, fiole a 5 ml, soluție 20%.

2.1.1.12. Sulfizomidina (D.C.I.), Elkosina, Sulfaizomerazina, Aristamida, 6-sulfanilamido-2,4-dimetilpirimidină. Substanță albă cristalizată, P.t. = 240—242°, puțin solubilă în apă. Este un izomer al sulfamidinei și se obține prin condensarea 6-amino-2,4-dimetilpirimidinei cu CAS, iar intermediarul format se supune hidrolizei; 6-amino-2,4-dimetilpiri-

midina se poate prepara prin polimerizarea acetonitrilului în prezență de metoxid de sodiu la 150° :



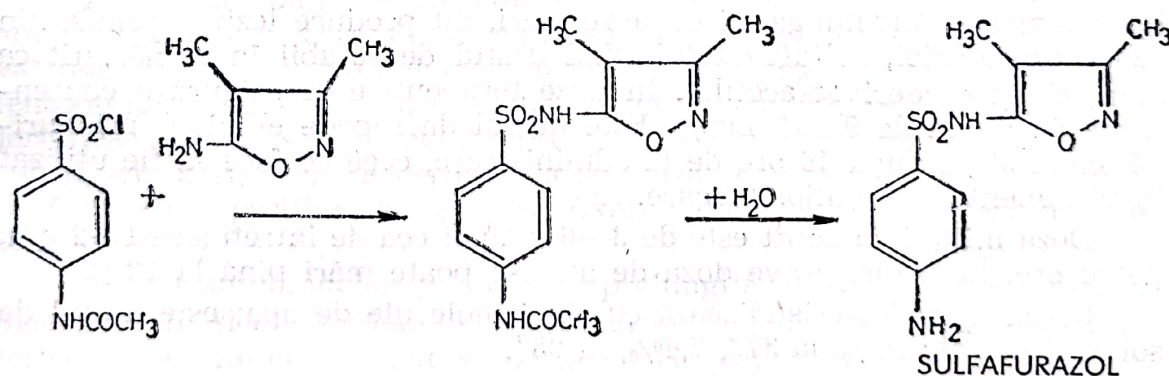
Sulfizomidina se acetilează în mică măsură în organism, cea mai mare parte (90%) existând sub formă liberă, solubilă în lichidele biologice, așa încît fenomenul de cristalurie se întâlnește rar.

Se recomandă mai ales în tratamentul infecțiilor urinare și în alte forme de infecții, în doze de 3—7 g/zi.

Tablete a 0,5 g, sirop 10%, fiole a 5 ml, cu soluție 20% a sării sodice.

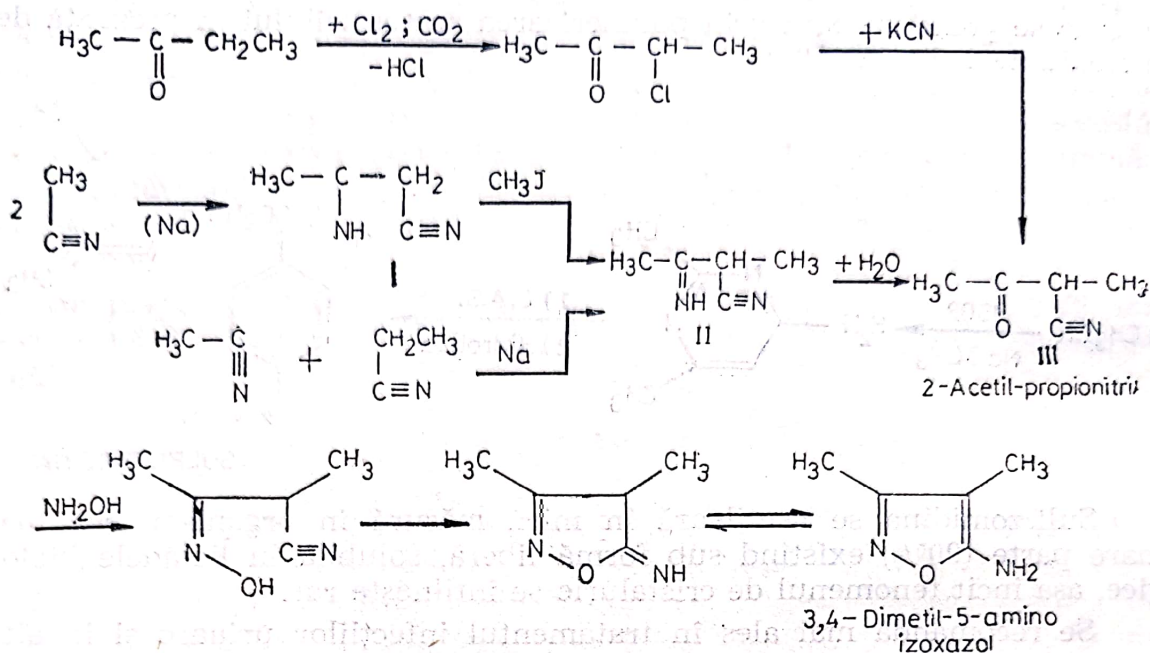
2.1.1.13. Sulfafurazol (D.C.I.), Gantrizina, Sulfizoxazol, Sulfizol, Neoxazol (DR), 5-sulfanilamido-3,4-dimetilizoxazol. Sulfamidă cristalină, albă sau alb-gălbuie, P.t. = $192-195^{\circ}$, destul de solubilă în alcool și în soluțiile diluate de acizi și de hidroxizi, mai solubilă în apă decît sulfanilamida.

Pentru prepararea sulfafurazolului se condensează CAS^{ul} cu 3,4-dimetil-5-aminoizoxazol, apoi se hidrolizează intermediarul acetilat:



Sinteza 3,4-dimetil-5-amino-izoxazolului se poate realiza prin mai multe metode (vezi p. 122):

Într-o variantă se poate pleca de la butanonă, care, prin clorurare cu clor diluat cu bioxid de carbon, sau cu clor și clorură de sulfură, trece în clorbutanonă. Aceasta, cu cianura de potasiu, se transformă în 2-acetilpropionitril, a cărui oximă, prin ciclizare, conduce la 3,4-dimetil-5-aminoizoxazol.



O altă variantă folosește acetonitrilul ca materie primă, transformată în 3-iminobutironitril (I), care, prin metilare, trece în 2-metil-3-iminobutironitril (II) și apoi prin hidroliză se obține 2-acetilpropionitrilul (III). Restul reacțiilor, pînă la obținerea 3,4-dimetil-5-aminoizoxazolului, sînt aceleași ca și în varianta precedentă.

2-Metil-3-iminobutironitrilul (II) se mai poate obține prin condensarea acetonitrilului cu propionitrilul în prezență de sodiu metalic în eter absolut.

Avantajul acestei sulfamide constă în faptul că administrarea, chiar în tratamentul îndelungat și cu doze mari, nu produce leziuni renale din cauza cristaluriei, sulfafurazolul fiind destul de solubil în urină, atît ca atare cît și ca derivat acetat. În doze terapeutice se asigură o concentrație sanguină de 9—12 mg%. Este destul de repede eliminat prin urină, circa 90%, după 48 ore de la administrare, ceea ce face să fie utilizat în tratamentul infecțiilor urinare.

Doza inițială la adult este de 3—6 g, apoi cea de întreținere 1—2 g la patru ore. În cazuri grave doza de atac se poate mări pînă la 12 g.

Sarea de sodiu cristalizează cu cinci molecule de apă; este destul de solubilă în apă: 16%, la 37°, 7,4%, la 25°.

Prin agitarea unei soluții a sării de sodiu cu un exces de 5-sulfanil-amido-3,4-dimetilizoxazol, pH-ul se schimbă din peste 8 la pH 7,2. În aceste condiții, soluția se poate steriliza la 100°.

Sarea cu dietanolamină se administrează în soluții injectabile, fiind foarte solubilă în apă, peste 40%; o soluție de 40% are aceeași izotonicitate ca și a lichidului lacrimal. Se condiționează în tablete a 0,5 g, în sirop, sub formă de acetyl N'-sulfafurazol 0,5 g/5 ml, în fiole de 5 ml, a 2 g ca sare a dietanolaminei, în soluții 4%, pentru picături oftalmice.

2.1.2. SULFAMIDE CU RESORBȚIE RAPIDĂ ȘI ACȚIUNE PRELUNGITĂ

Odată cu revenirea lor pe primul plan al teraputicii, sulfamidele cu acțiune prelungită sînt din ce în ce mai numeroase și mai apreciate pentru avantajele indiscutabile pe care le prezintă în tratament.

Astfel, fiind repede absorbite și reținute timp îndelungat în organism — 12 la 24 de ore —, este posibilă administrarea de doze relativ mici (0,5—1 g) o dată sau de două ori pe zi, fapt ce constituie un avantaj pentru bolnav, înlăturînd în același timp și pericolul cristaluriei.

Deși viteza de eliminare este influențată de stabilitatea complexului sulfamidă-proteină, nu se poate spune că această viteză de eliminare depinde în mod exclusiv numai de aceasta. Ea este influențată și de proporția în care sulfamidele intră în acest complex, cele care se fixează pe proteinele plasmatice într-o proporție mai mare au o remanență mai mare, la viteze de eliminare relativ egale.

Există sulfamide „depôt”, care se fixează într-o proporție ridicată (90—97%) cum ar fi sulfadimetoxina, sulfametomidina, sulfapiridazina și sulfafenazolul; acești compuși se elimină destul de lent, făcînd excepție sulfafenazolul, cu eliminare ceva mai rapidă. Alte sulfamide sînt legate într-o proporție mai mică (70—80%); printre acestea se menționează sulfametilpirimidina, și sulfametilizoxazolul, cu timp de eliminare variabil, derivații pirimidinici fiind totuși reținuți o perioadă mai îndelungată în organism decît sulfamidele oxazolice sau izoxazolice, cu eliminare mai rapidă. Se constată deci că natura chimică, mai precis natura substituentului R, foarte variabil la numeroasele sulfamide, influențează remanența acestora.

În afară de condițiile structurale și dimensionale ale moleculei sulfamidelor obișnuite, care favorizează acțiunea bacteriostatică și care sînt valabile și în cazul sulfamidelor cu acțiune prelungită, cu excepția sulfafenazolului, care nu are în moleculă astfel de grupări, se remarcă, la majoritatea sulfamidelor „depôt”, prezența grupării metil sau metoxi în substituentul R, ceea ce permite să se tragă concluzia că aceste grupări, dacă nu sînt specifice, favorizează fixarea puternică a acestora de proteinele plasmatice.

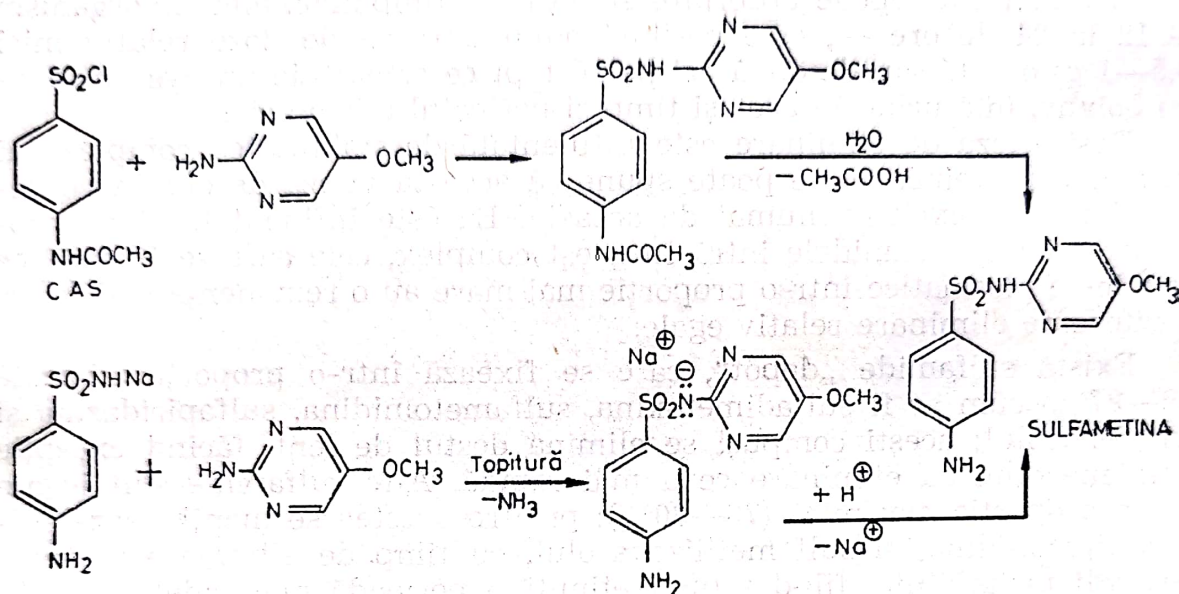
Terapia sulfamidelor cu acțiune prelungită, atunci cînd nu este în mod prudent și atent condusă, comportă un risc de acumulare prin creșterea concentrației plasmatice peste concentrația terapeutică de 15—20 mg%.

Aceste sulfamide suferă în organism transformările obișnuite, ele putînd fi acetilate sau eliminate sub formă conjugată cu acidul glucuronic.

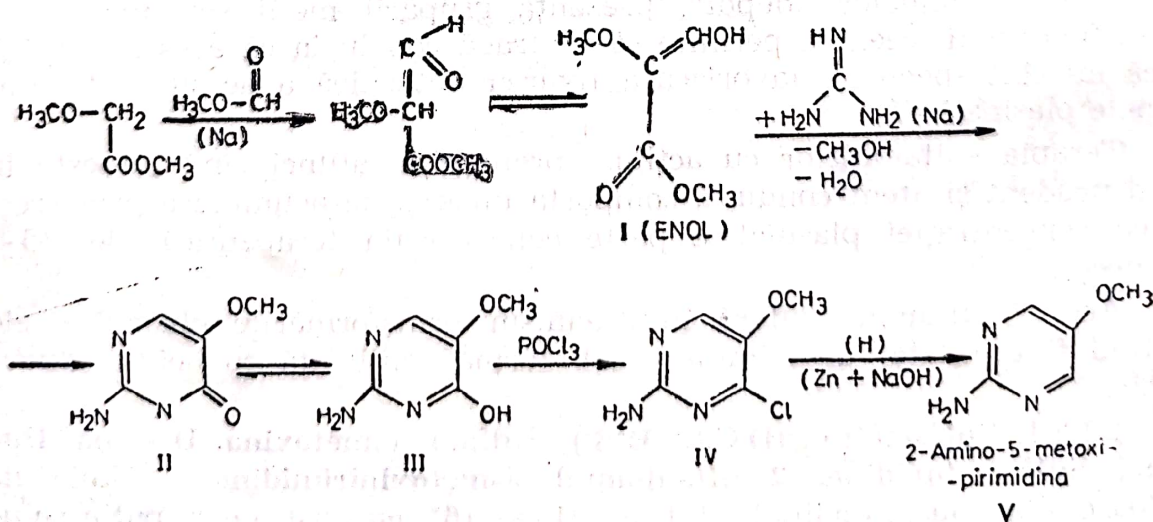
2.1.2.1. Sulfametina (D.C.I.; D.R.), Sulfamonometoxina, Bairena, Dulana, Sulfametoxidina, 2-sulfanilamido-5-metoxipirimidina. Cristale de culoare albă sau alb-gălbuie, P.t. = 214—216°, cu gust amar, puțin solu-

bile în alcool și acid clorhidric diluat, greu solubile în acetonă, ușor solubile în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini. A fost pentru prima dată sintetizată în R. S. Cehoslovacia (Budesinski și colab., 1961) [17]. Se cunosc numeroase metode și variante între care se vor menționa numai câteva.

Se poate prepara în laborator condensând 2-amino-5-metoxipirimidina cu CAS sau cu sulfanilamida sodică, în topitură, conform schemei:

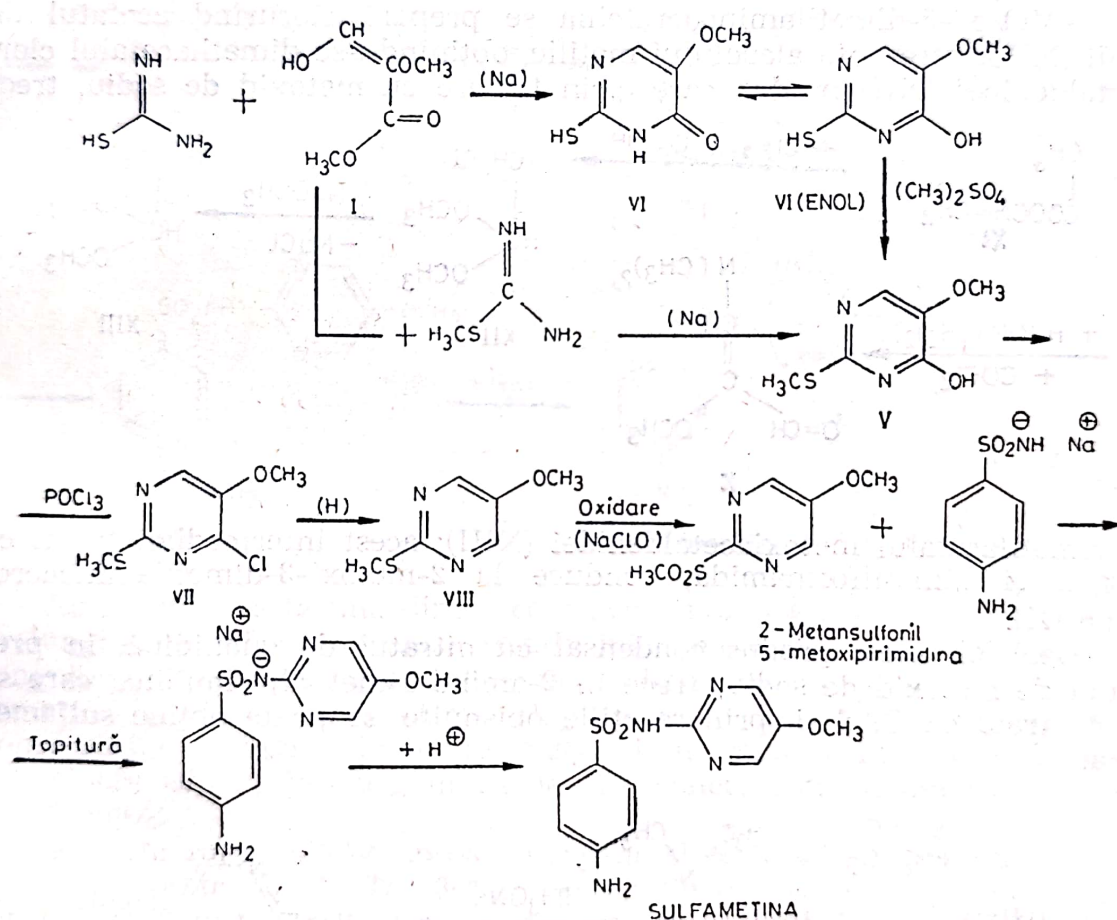


2-Amino-5-metoxipirimidina se sintetizează prin formilarea esterului metilic al acidului metoxiacetic, obținându-se formilmetoxiacetatul de metil (I). Acesta, prin condensare cu guanidină formează 2-amino-5-metoxi-6-pirimidona II, care, în echilibru cu alcoolul corespunzător (III), se clorurează cu oxiclorura de fosfor, trecând în 2-amino-5-metoxi-6-clorpirimidina IV. Intermediarul obținut se reduce catalitic la 2-amino-5-metoxipirimidina (V):



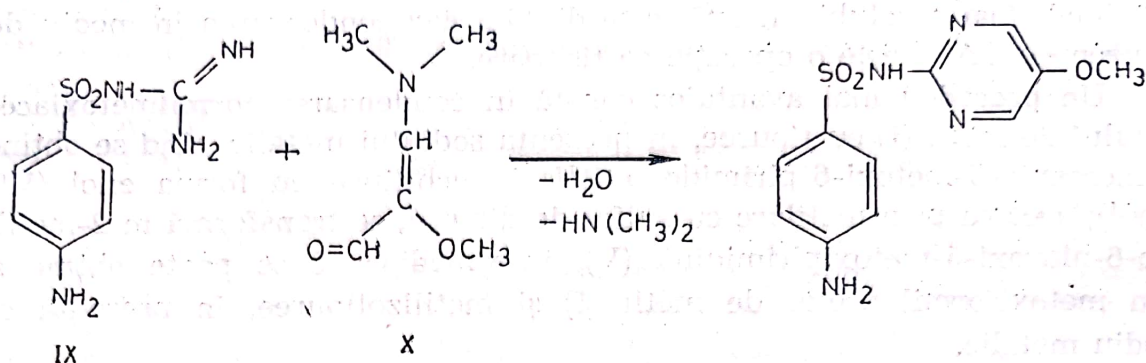
Această metodă de preparare a 2-amino-5-metoxipirimidinei nu este economică și nu convine fabricației industriale, deoarece izolarea produsului final, foarte solubil în apă, este dificilă, iar condensarea în mediu de benzen cu CAS^{ul} este o operație costisitoare.

Un procedeu mai avantajos constă în condensarea formilmetoxiacetatului de metil (I) cu tiouree, în prezența sodiului metallic, când se obține 2-mercapto-5-metoxi-6-pirimidona (VI) în echilibru cu forma enol (VI-Enol); aceasta prin metilare cu sulfat de dimetil, se transformă în 2-metiltio-6-hidroxi-5-metoxipirimidină (V), intermediar ce se poate obține și din metoxiformil acetat de metil (I) și metilizotiouree, în prezență de sodiu metallic.

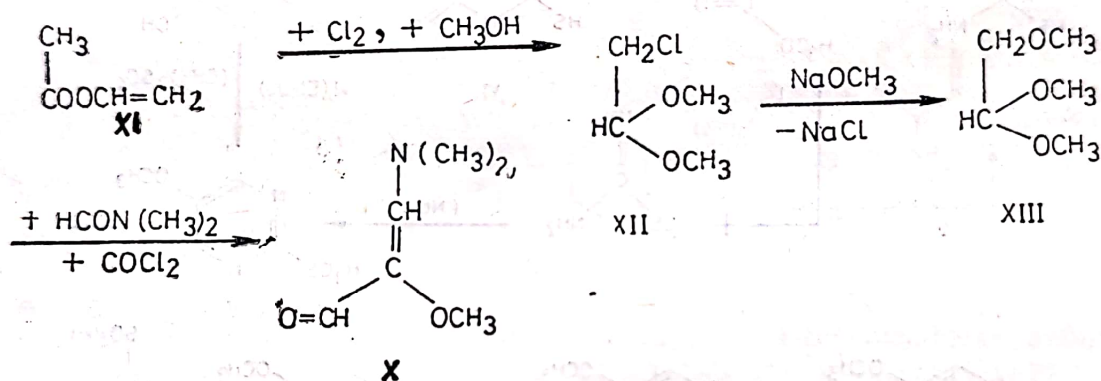


2-Metiltio-6-hidroxi-5-metoxipirimidina (V) se transformă cu ajutorul oxiclорurei de fosfor, într-un derivat clorurat (VII), apoi prin reducere ($\text{Zn} + \text{NaOH}$) în 2-metiltio-5-metoxipirimidina VIII, iar aceasta prin oxidare (NaOCl) în 5-metoxi-2-pirimidilmetilsulfona, produs care în topitură cu sulfanilamida sodică sau cu un amestec de sulfanilamidă și carbonat de sodiu trece în sulfametină.

Un procedeu mai simplu constă în condensarea p-aminobenzen-sulfonilguanidinei (IX) cu 2-metoxi-3-dimetilaminoacroleina (X) [18].

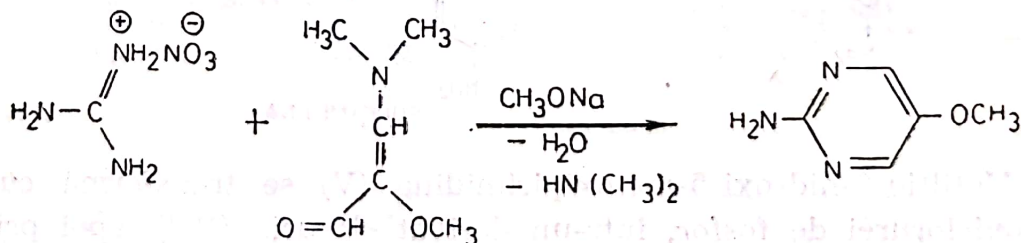


2-Metoxi-3-dimetilaminoacroleina se prepară clorurînd acetatul de vinil (XI) în prezența alcoolului metilic, obținîndu-se dimetilacetalul cloracetaldhidei (XII) produs care, prin tratare cu metoxid de sodiu, trece



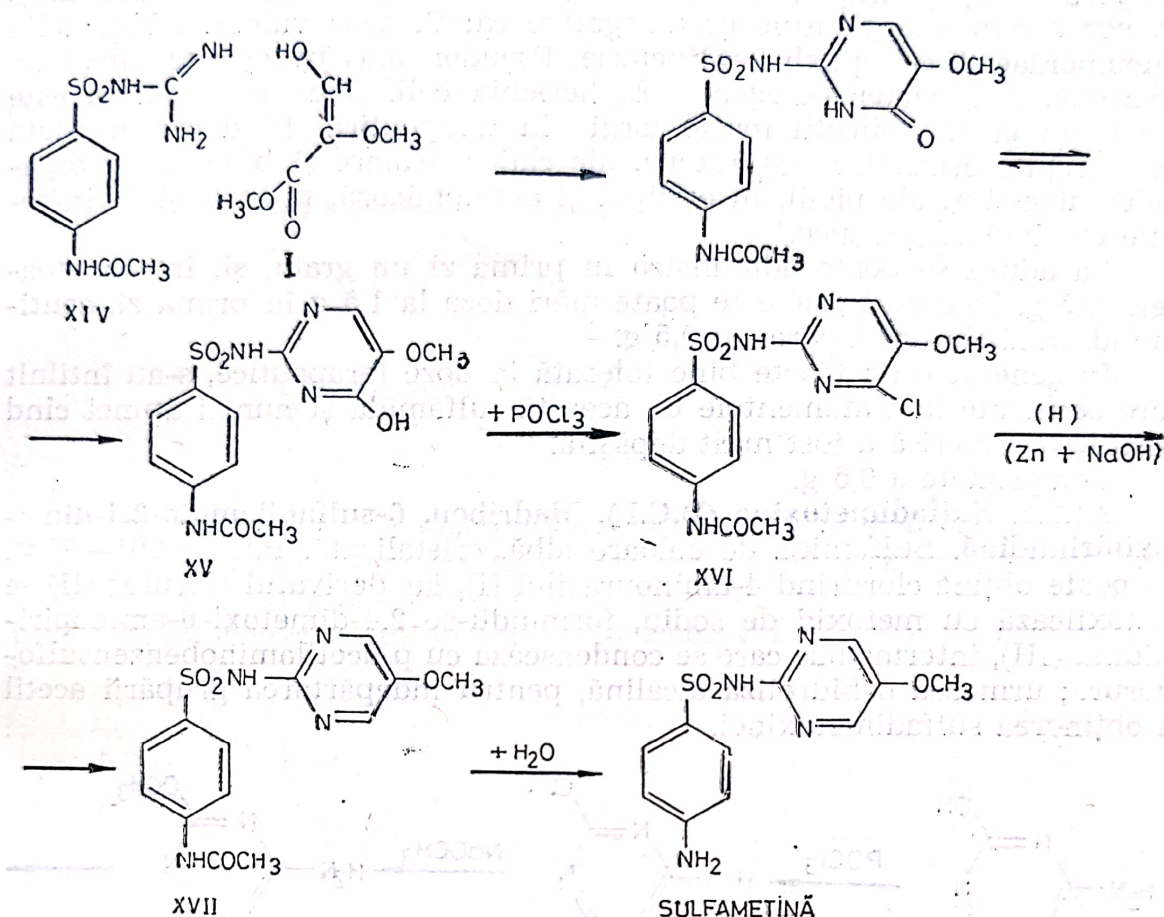
în dimetilacetalul metoxiacetaldehidei (XIII); acest intermediar, tratat cu fosgen și dimetilformamidă, conduce la 2-metoxi-3-dimetilaminoacroleina (X).

Dealtfel, acest produs condensat cu nitratul de guanidină, în prezență de metoxid de sodiu, trece în 2-amino-5-metoxipirimidina, care se poate trata cu CAS și prin reacțiile obișnuite se poate obține sulfame-tina.



O altă metodă industrială prevede condensarea p-acetilaminobenzen-sulfonilguanidinei (XIV) cu formilmetoxiacetatul de metil (I), obținîndu-se 2-(acetilsulfanilamido)-6-hidroxi-5-metoxipirimidina, (XV), care, cu POCl_3 , trece în derivatul clorurat (XVI) apoi prin reducere ($\text{Zn} + \text{NaOH}$)

se transformă în 2(N4-acetilsulfanilamido) -5-metoxipirimidina (XVII) și, în final, prin hidroliză, în sulfametină.



Sulfametina este una dintre cele mai valoroase sulfamide cu acțiune prelungită, permițând, cu doze relativ mici, menținerea unei concentrații sanguine destul de ridicate. Astfel, prin administrarea orală de 1 g de sulfametina în 24 de ore, se obține, după primele ore de la administrare, o concentrație sanguină de 8—12 mg₀/și, în continuare, cu o doză de întreținere zilnică de 0,5 g în 24 de ore, concentrația se menține în jur de 10 mg₀/.

Această sulfamidă se absoarbe repede și se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 77—80%, combinație din care se elimină foarte lent din organism, de asemenea, o parte (6—14%) din sulfamida administrată se inactivează prin acilare.

Faptul că realizează concentrații sanguine foarte ridicate se mai explică și prin reabsorbția sulfametinei la nivel renal, reintrând astfel în circulația sanguină.

Foarte bine tolerată de organism, în doze terapeutice, sulfametina are o activitate similară sulfadiazinei, de care se deosebește prin acțiunea sa prelungită și mai ales prin spectrul său larg de acțiune, mai larg decât al penicilinei. Penicilina este activă în special asupra microorganismelor

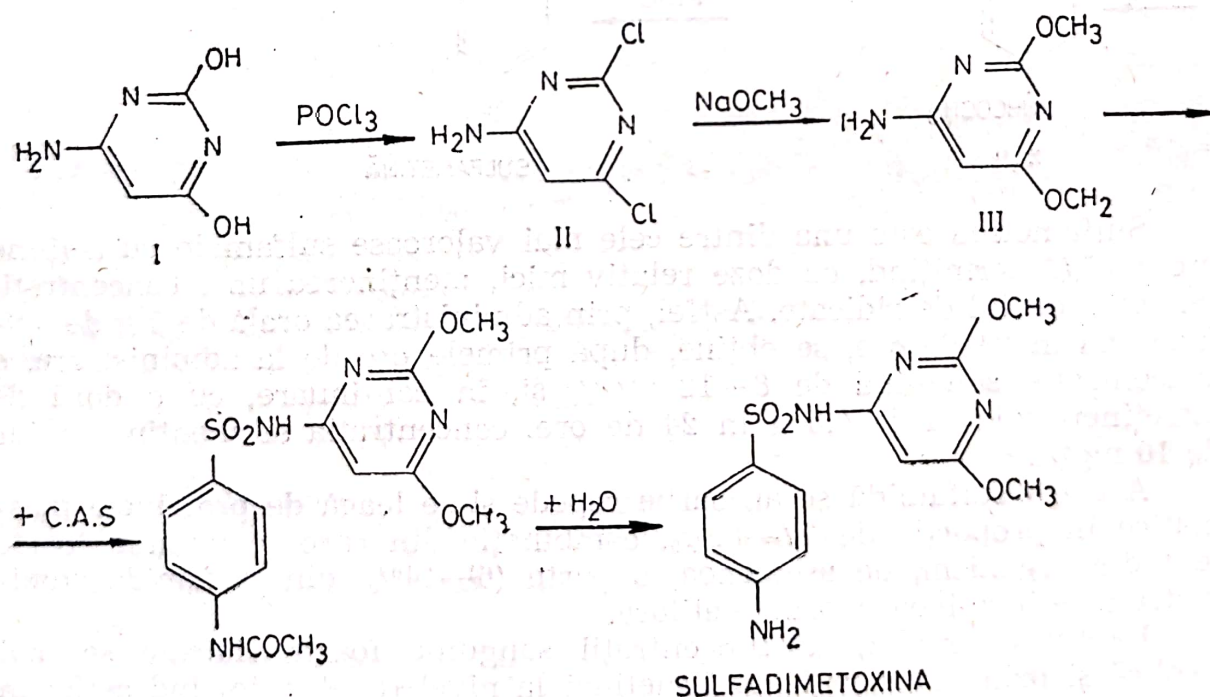
grampozitive și în foarte rare cazuri asupra unor coci gramnegativi (*Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*), pe când sulfametina, pe lângă că acoperă întregul câmp de acțiune al penicilinei, este activă asupra unor numeroase microorganisme gramnegative ca: *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Shigella*, *Brucella*, *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*. Deci, sulfametina este o sulfamidă cu indicații foarte largi în terapeutică, fiind recomandată în infecțiile organelor respiratorii, ale căilor urinare și biliare, ale organelor digestive, ale pielii, în erizipel și actinomicoză, precum și în infecțiile otorinolaringologice.

La adulți se poate administra în prima zi un gram, și, în următoarele, 0,5 g. În cazuri grave se poate mări doza la 1,5 g în prima zi, continuând, în zilele următoare, cu 0,5 g.

În general fiind foarte bine tolerată în doze terapeutice, s-au întâlnit rare accidente în tratamentele cu această sulfamidă și numai atunci când posologia prescrisă a fost mult depășită.

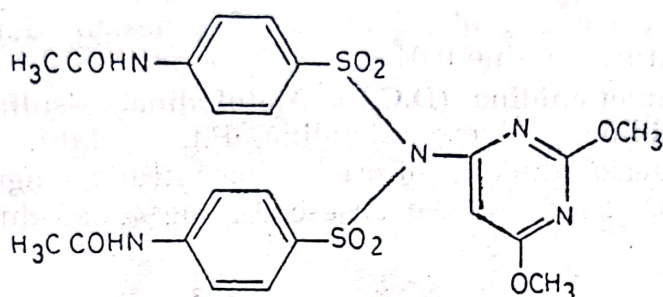
Comprimate a 0,5 g.

2.1.2.2. Sulfadimetoxina (D.C.I.), Madribon, 6-sulfanilamido-2,4-dimetoxipirimidină. Sulfamidă de culoare albă, cristalizată, P.t. = 201—203°. Se poate obține clorurînd 4-aminouracilul (I), iar derivatul clorurat (II) se metoxilează cu metoxid de sodiu, formîndu-se 2,4-dimetoxi-6-aminopirimidina (III), intermediar care se condensează cu p-acetilaminobenzensulfoclorura; urmează o hidroliză alcalină, pentru îndepărtarea grupării acetyl și obținerea sulfadimetoxinei.

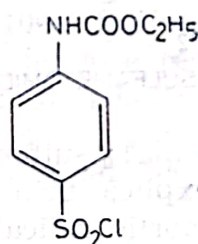


Schema de reacție indicată constituie o metodă de preparare de laborator, care nu poate fi aplicată în industrie din cauza randamentului scăzut, cca 33%, obținut la condensarea p-acetilaminobenzensulfoclorurii cu 6-amino-2,4-dimetoxipirimidina.

O altă preparare a madribonului are multe puncte asemănătoare cu schema indicată anterior, deosebirea constând în faptul că la condensarea 2,4-dimetoxi-6-aminopirimidinei cu p-acetilaminobenzensulfoclorura se întrebuințează dicloretanul ca solvent, introducând în mod continuu în masa de reacție soluție benzenică de trimetilamină, care neutralizează acidul clorhidric pus în libertate. În această ultimă condensare se for-



mează însă și un derivat diacilat, care, în urma hidrolizei, duce la o pierdere a p-acetilaminobenzensulfoclorurei sub formă de acid sulfanilic, ceea ce face ca și acest procedeu să nu aibă rentabilitate în industrie. Înlocuind p-acetilaminobenzensulfoclorura cu 4-carbetoxiaminobenzensulfoclorura, se



obține un produs mai stabil, în stare uscată și mai ușor izolabil [25]. În faza de condensare cu 6-amino-2,4-dimetoxipirimidina, se obține 6-(N₄-carbetoxisulfanilamida) -2,4-dimetoxipirimidina, cu randament foarte ridicat (92%). Acest intermediar se hidrolizează în mediu de hidroxid de sodiu la 90° și se obține sulfadimetoxina, cu un randament foarte bun de circa 90%, ceea ce a permis prepararea industrială a madribonului prin această metodă.

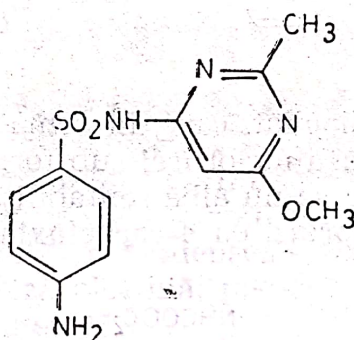
Sulfadimetoxina realizează, cu doze reduse, o concentrație terapeutică sanguină constantă și eficace; este legată de proteinele plasmei în proporție de 70—80%, chiar și mai mult (97%). Este demn de reținut faptul că această sulfamidă pătrunde ușor în lichidul pleural și de asemenea în bilă, fapt ce prezintă importanță în clinică. Se recomandă administrarea ei în combaterea infecțiilor aparatului respirator, ale aparatului urogenital, ale aparatului digestiv, ale infecțiilor cutanate și plăgilor infectate, în otite și mastoidite, în infecții dentare, infecții puerperale etc.

Se administrează zilnic 1—2 tablete de 0,5 g. Nu produce cristalurie, deoarece cea mai mare parte din produs, cca 80%, este eliminat prin urină sub formă conjugată cu acidul glucuronic, compus foarte solubil; eliminarea sub formă de derivat acetilat este foarte redusă.

Este foarte bine suportat de copii și cazurile când apar fenomene secundare, tulburări gastrointestinale sau reacții cutanate, sînt extrem de rare și fără gravitate.

Comprimate a 0,5 g. Fiole, 5 ml, a 0,5 g de sulfadimetoxină sodică. Suspensie: 1 picătură conține 0,01 g.

2.1.2.3. Sulfametomidina (D.C.I.), Metofodina, 6-sulfanilamido-2-metil-4-metoxipirimidina. Pulvere cristalină, P.t. = 146°. Administrată în doză de 1 g realizează, după 4—8 ore, o concentrație sanguină maximă de 9—12 mg%, după 24 de ore se găsesc 6,1 mg%, iar după șase zile, se

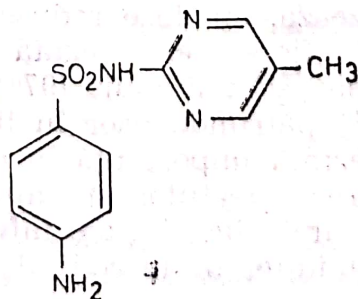


SULFAMETOMIDINA

mai determină în sînge cca. 2,1 mg% sulfamidă liberă. Această remanență îndelungată în organism se explică prin legarea acestei sulfamide cu proteinele sanguine într-o proporție ridicată, care poate atinge 97% din sulfamida administrată.

Sulfametomidina este acetilată în sînge în proporție de 5—15% și se elimină prin urină, fie sub formă liberă (16—31%) fie acetilată, pînă la 25%. Se obțin rezultate bune în tratamentul uretritelor. Nu s-au observat fenomene secundare.

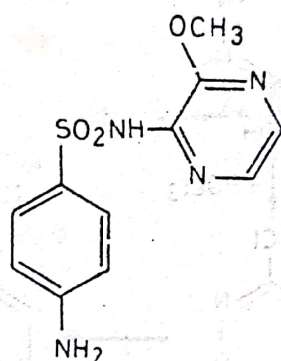
2.1.2.4. Sulfaperina (D.C.I.), Palidina, Sulfazerina, 2-sulfanilamido-5-metilpirimidină. Sulfamidă cristalizată. P.t. = 259—260°. Are o bună tole-



ranță, fiind legată de proteinele plasmatice în proporție de 70—85%. Este inactivată prin acetilare în sânge în proporție de circa 10% și eliminată prin urină, tot sub formă acetilată, în proporție de aproape 37%. Activitatea acestei sulfamide se apropie de cea a sulfadimetoxinei, a sulfametinei și a sulfametoxipiridazinei.

Comprimate a 0,5 g, sirop, conținând o proporție de 10% sulfamidă.

2.1.2.5. Sulfalen (D.C.I.), Kelfizina, Sulfametoxipirazina, 2-sulfanilamido-3-metoxipirazina. Sulfamidă cristalizată, P.t. = 176—178°, de culoare albă, puțin solubilă în apă la temperatura ordinară. În soluție alcalină se



dizolvă în proporție de peste 10%. Sulfamidă cu acțiune prelungită, administrată oral sau parenteral în doze reduse, activă în infecțiile căilor respiratorii (faringite, bronșite, amigdalite, pneumonii, bronhopneumonii, pleurezii), meningo-encefalite, otite, sinuzite, infecții ale căilor urinare, abcese, mastite, osteomielite. Asociată cu antibiotice, kelfizina dă bune rezultate în tratamentul endocarditelor.

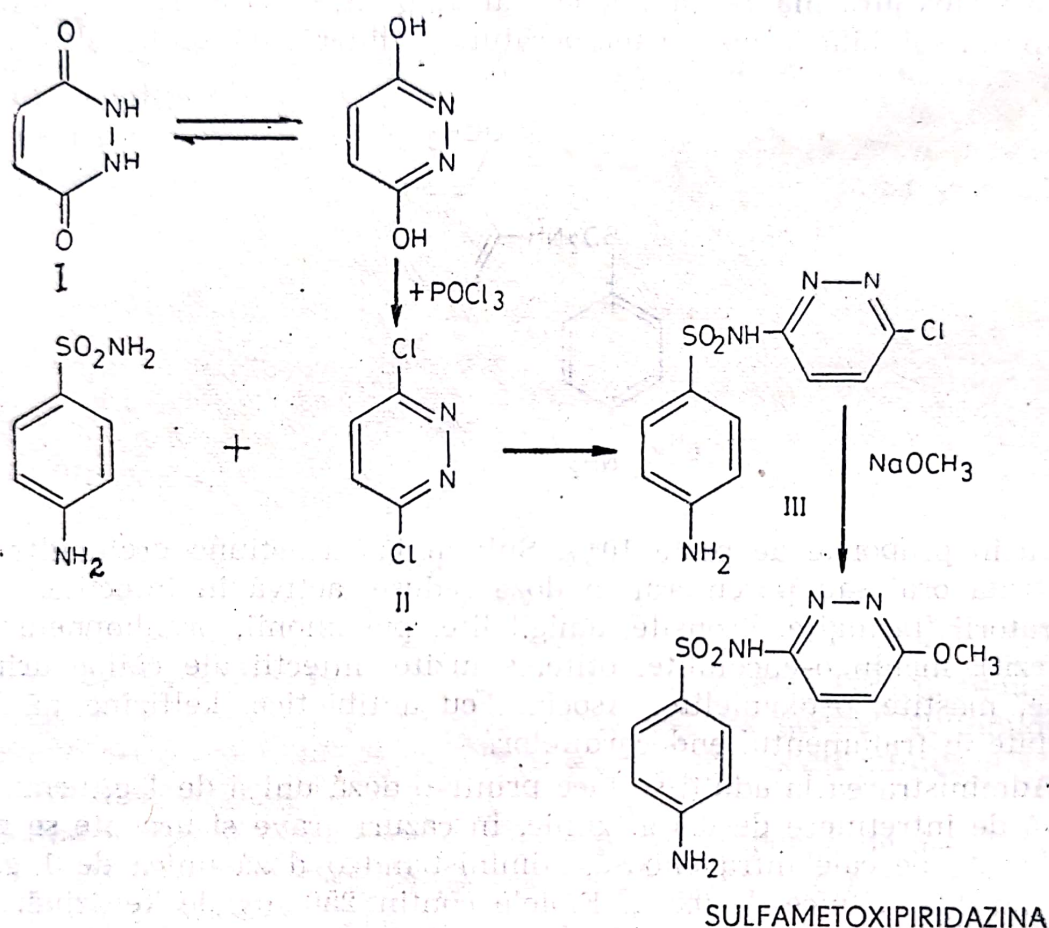
Administrarea la adulți se face printr-o doză unică de 1 g, urmată de o doză de întreținere de 0,5 g, zilnic. În cazuri grave și urgente se poate întrebuița pe cale intravenoasă, administrând o doză unică de 1 g, urmată de doze zilnice de 0,5 g. Fiolele conțin 250 mg de kelfizină.

2.1.2.6. Sulfametoxipiridazina (D.C.I.), Kinex, Davosin, Midicel, Retamid (P), 3-sulfanilamido-6-metoxipiridazina. Sulfamidă de culoare albă sau slab galbenă, fără miros, cu gust amar, P.t. = 182—183°. Foarte puțin solubilă, în apă, cloroform și benzen, solubilă în alcool, acetonă și soluții acide.

Pentru preparare se clorurează hidrazida acidului maleic (I) și intermediarul format, p-diclorpiridazina (II), se condensează cu sulfanilamida, iar 6-sulfamido-3-clorpiridazina (III) rezultată se metoxilează cu metoxid de sodiu.

Sulfamidă cu absorbție rapidă, însă cu eliminare lentă, ceea ce permite obținerea unor concentrații ridicate în sânge, în jur de 9,5 mg%, la 3—6 ore după administrare de 1 g produs; în urma administrării zilnice a dozei de 0,5 g, concentrația sanguină variază între 5 și 12 mg%.

Sulfametoxipiridazina este legată de proteinele plasmatice în proporție ridicată, de 95%. Deoarece derivatul acetat este greu solubil și deoarece medicamentul se elimină în cea mai mare parte sub această formă, se va administra cu prudență, pentru a evita cristaluria. Se recomandă asocierea cu substanțe alcaline. Se întrebuințează în infecțiile indicate la celelalte sulfamide.



Doza de atac, 1 g în prima zi; doza de întreținere, câte 0,5 g.

Comprimate a 0,5 g, suspensie 0,05 g/ml.

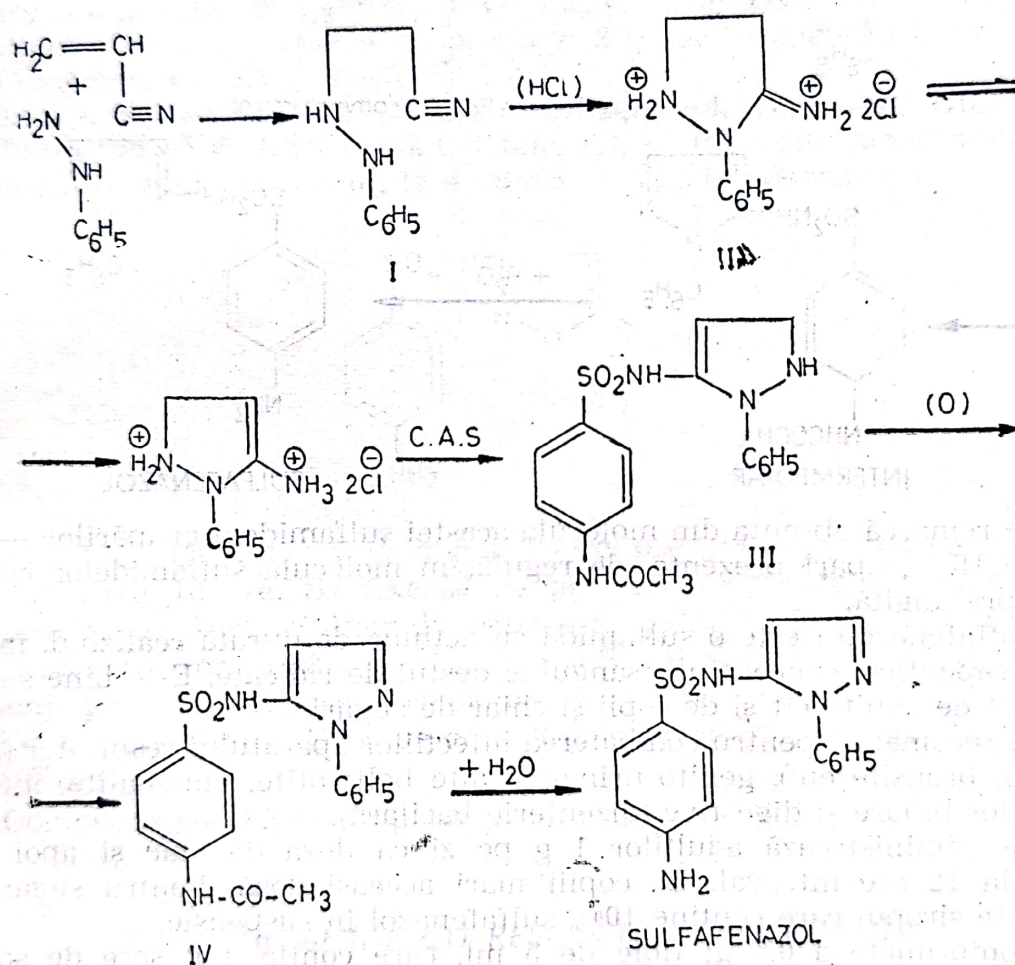
Deși are o toleranță bună, în unele țări au intervenit restricții în utilizarea acestui medicament (Belgia), altele au mers pînă la suprimarea lui (R. S. Cehoslovacia) din cauza unor accidente letale.

2.1.2.7. Sulfafenazolul (D.C.I.; D.R.), Orisul, Sulfanilpirazol, 5-sulfanilamido-1-fenilpirazol. Produs cristalin, de culoare albă, foarte greu solubil în apă, solubil în metanol, alcool etilic, P.t. = 179—183°. Sub formă de sare sodică este foarte ușor solubil în apă.

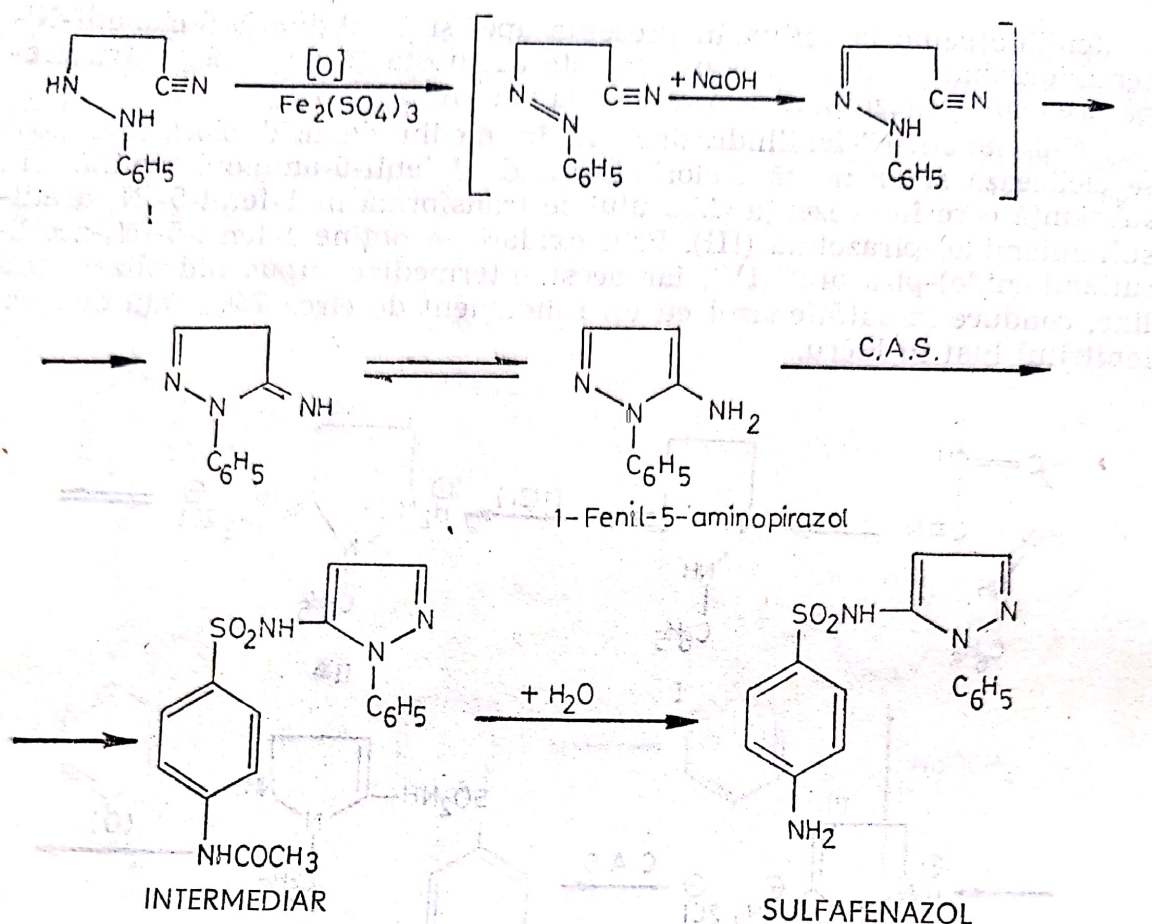
Pentru prepararea sulfafenazolului există mai multe metode dintre care vom menționa două. În prima variantă se condensează acrilonitrilul

cu fenilhidrazina la reflux în prezența apei și se obține N-β-cianetil-N'-fenilhidrazina (I); acest produs servește ca substanță de bază pentru prepararea sulfafenazolului prin cele două variante.

N-β-cianetil-N'-fenilhidrazina (I), în mediu de acid clorhidric apos se ciclizează și formează diclorhidratul de 1-fenil-5-aminopirazolină (II), substanță care în prezența CAS-ului se transformă în 1-fenil-5-(N₄-acetil-sulfanilamido)-pirazolina (III). Prin oxidare se obține 1-fenil-5-(N₄-acetil-sulfanilamido)-pirazolul (IV), iar acest intermediar supus hidrolizei alcaline, conduce la sulfafenazol cu un randament de circa 75% față de acrilonitrilul luat în lucru.



Prin cea de a doua variantă, N-β-cianetil-N'-fenilhidrazina, prin oxidare (deshidrogenare) conduce la 1-fenil-5-aminopirazol; această trecere se realizează prin doi intermediari, menționați în schema de reacție, care nu se izolează. 1-Fenil-5-aminopirazolul se condensează cu CAS-ul, iar acetil-sulfamida, obținută prin hidroliză alcalină, trece în sulfafenazol cu un randament de aproximativ 34% față de acrilonitrilul.



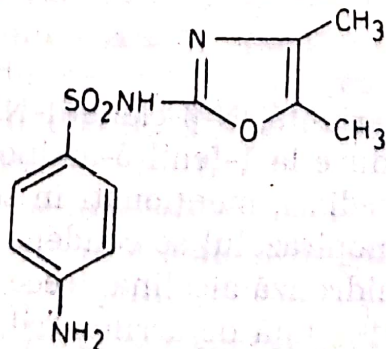
Se remarcă absența din molecula acestei sulfamide a grupărilor $-\text{CH}_3$ și $-\text{OCH}_3$, grupări prezente, de regulă, în molecula sulfamidelor cu acțiune prelungită.

Sulfafenzolul este o sulfamidă cu acțiune de durată realizând, în dozele terapeutice, concentrații sanguine destul de ridicate. Este bine suportată atât de adulți, cât și de copii și chiar de sugari.

Se recomandă pentru combaterea infecțiilor aparatului respirator (pneumonii, bronșite etc), genito-urinar și alte boli: otite, amigdalite, infecții ale căilor biliare și digestive (dizenterie bacilară).

Se administrează adulților 1 g pe zi ca doză de atac și apoi câte 0,5 g la 12 ore interval. La copiii mari aceeași doză. Pentru sugari se folosește siropul care conține 10% sulfafenzol în suspensie.

Comprimate a 0,5 g; fiole de 5 ml, care conțin 1 g sare de sodiu.



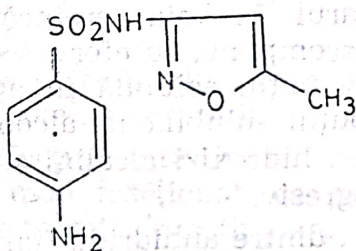
2.1.2.8. Sulfamoxol (D.C.I.), Sulfuno, Tardamid, 2-sulfanilamido-4, 5-dimetiloxazol. Sulfamidă cu acțiune prelungită, de culoare albă, P.t. = 193—194°, puțin toxică, cu absorbție rapidă, fără a prezenta pericolul de acumulare în organism.

După două la patru ore de la administrarea dozei de 1 g, se decelează în sânge 8—9 mg%, după 2 g 15—16 mg%, iar după 4 g, 23 mg%. Este legată de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 75%. În lichidul cefalorahidian se găsește în proporție de cca. 20—25% din concentrația sulfamidei existentă în sânge. Se elimină prin urină în proporție de 67—71% din doza administrată în primele 24 de ore.

S-au obținut rezultate bune în infecțiile căilor respiratorii, ale căilor urinare și digestive. Se administrează oral și intravenos.

Pe cale orală se prescrie în prima zi 2 g, iar în zilele următoare 1 g. Comprimate a 0,5 g; suspensii 10%.

2.1.2.9. Sulfametoxazol (D.C.I.), Sulfizomezol, Gantanol, Quantanol, 3-sulfanilamido-5-metiloxazol. Cristale, P.t. = 167°, gust amar, sulfamidă cu resorbție rapidă, realizând, la 4—6 ore după administrarea a 2 g, o con-



centrație maximă pînă la 15 mg%; concentrația terapeutică se menține timp de circa 12 ore. Se fixează de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 70%. Sulfamida pătrunde relativ repede în țesuturi și în lichidul cefalorahidian. Este foarte eficientă în infecții provocate de germenii gramnegativi; se recomandă în special pentru combaterea infecțiilor căilor urinare. Doza de atac: 2 g în prima zi, apoi câte 1 g la fiecare 12 ore.

Comprimate a 0,5 g; sirop 10%.

2.1.3. SULFAMIDE CU RESORBȚIE FOARTE LENTĂ

În acest capitol figurează un număr de sulfamide foarte puțin solubile, care se absorb în circulația generală, în proporție mult redusă, realizând, la nivelul intestinului, concentrații mari. Din această cauză sînt întrebuintate în combaterea infecțiilor intestinale, putînd fi de asemenea administrate bolnavilor la intervenții pre- și postoperatorii, interesînd regiunea abdominală.

2.1.3.1. Sulfaguanidina (D.C.I.), Ganidan, Resulfon, Ruocid, p-aminobenzensulfonilguanidina. Sulfamidă albă sau slab colorată în galben, cri-

stabilizînd cu o moleculă de apă, P.t. = 190—193°. Prin încălzire în jurul punctului de topire devine anhidră. Foarte puțin solubilă în apă (1 : 1000 la 25°), puțin solubilă în alcool și în acetonă. Sulfaguanidina se dizolvă în soluții acide, este însă insolubilă, la temperatura camerei, în soluție de hidroxid de sodiu.

Sulfaguanidina este relativ greu absorbită la nivelul tubului digestiv (20—50%) cea mai mare cantitate rămînînd în intestin, ceea ce permite întrebuințarea ei ca antiseptic intestinal cu bună eficacitate, recomandat mai ales în dizenterie bacilară, hepatită epidemică, enterocolită, diarei de vară, colită ulceroasă, de asemeni ca profilactic, cu cîteva zile înainte și după intervenții chirurgicale în regiunea intestinului gros.

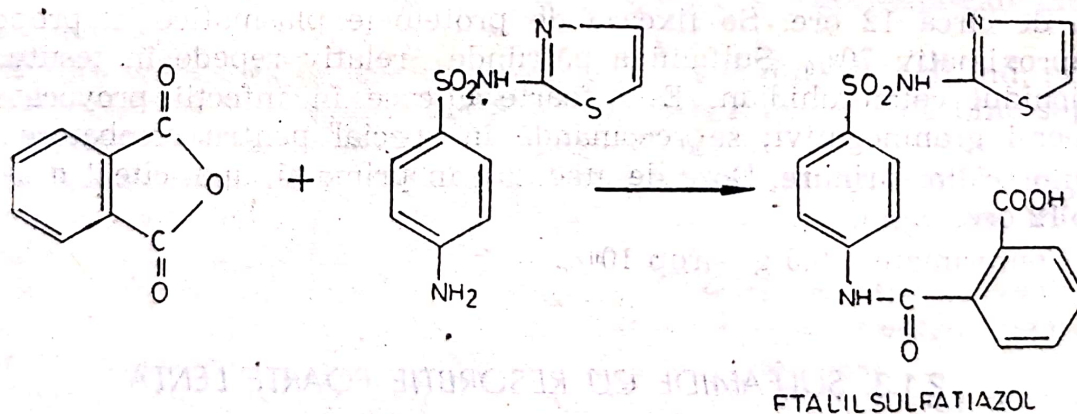
Se administrează la 4 ore cîte 1—2 g, împreună cu mult lichid.

Comprimate a, 0,5 g; suspensii 10%.

2.1.3.2. Ftalilsulfatiazol (D.C.I.; D.R.), Taleudron, Ftalazol, Talidina, 2-(N₄-ftalilsulfanilamido)-tiazol. Pulvere cristalină, albă sau slab colorată în galben, instabilă la încălzire, colorîndu-se în brun către 245° sau prin expunere la lumină. Punctul de topire nu este o constantă precisă.

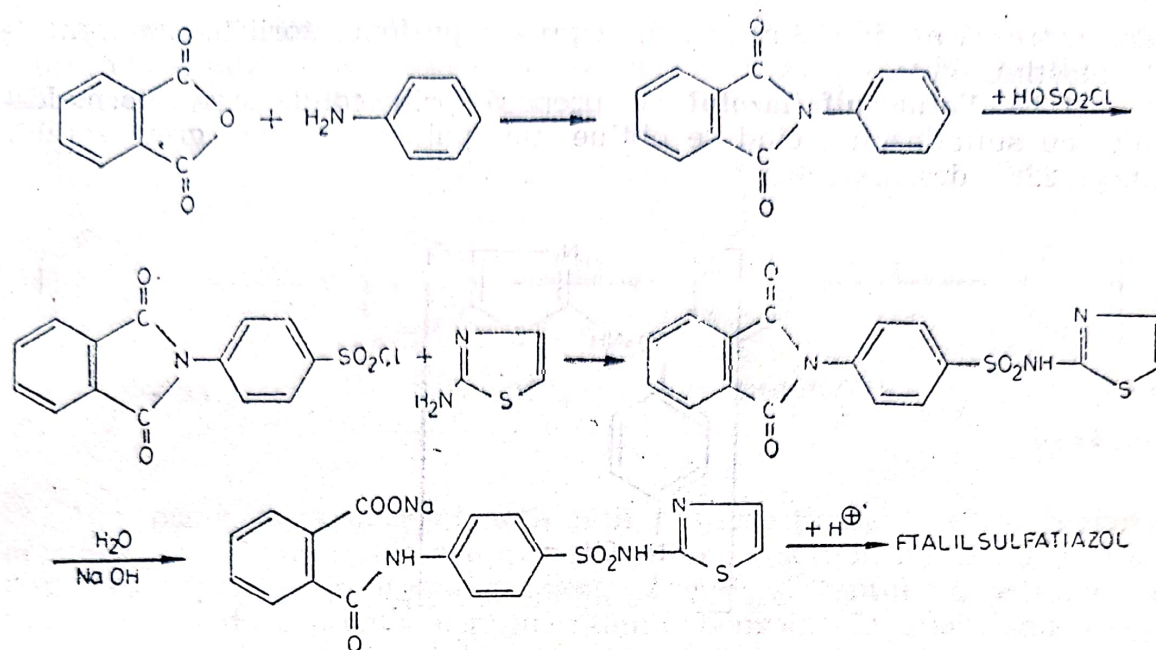
Introducîndu-se capilarul în baia preîncălzită (220—225°), între 244—250°, substanța se descompune, cu efervescență, apoi se topește între 272 și 277° (desc.). Foarte puțin solubilă în apă, în eter etilic, practic insolubilă în cloroform, puțin solubilă în alcool de 90°, foarte solubilă în soluții de acid clorhidric, hidroxizi alcalini și amoniac. În soluții acide se hidrolizează în mod progresiv.

Se prepară prin reacția dintre anhidrida ftalică și sulfatiazol în mediu de acetonă sau alcool etilic diluat [31]:



Se mai poate prepara condensînd anilina cu anhidrida ftalică, iar intermediarul rezultat, prin clorosulfonare, conduce la sulfoclorura respectivă. Aceasta, prin condensare cu 2-aminotiazolul, urmată de hidroliză alcalină, trece în sarea de sodiu a ftalilsulfatiazolului, care, la acidulare, se transformă în sulfamidă liberă.

Ftalilsulfatiazolul trece bariera intestinală foarte greu și în mici cantități, rămînînd în intestin în proporții mari, unde se hidrolizează pro-

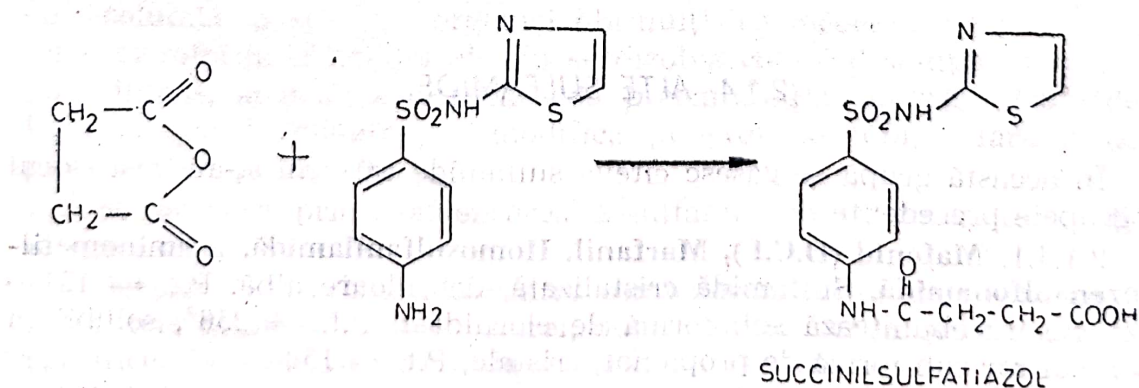


gresiv, punind în libertate sulfatazazolul, care este adevărata fracțiune activă a moleculei și care realizează acțiunea bacteriostatică locală.

Se întrebuințează în infecțiile intestinale ca și sulfguanidina, în doze de 3 g pe zi la adulți, în mod fracționat, ca preventiv, și în doze mai mari, 4—6 g pe zi, în caz de infecții intestinale declarate.

2.1.3.3. Succinilsulfatazazolul (D.C.I.), Suxazol, 2-(N₄-succinilsulfonil-amido)-tiazol. Pulvere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, cu gust amar, cristalizează cu o moleculă de apă, P.t. = 188—193° (desc). Foarte puțin solubilă în apă, greu solubilă în alcool de 90° și acetonă, practic insolubilă în eter etilic și cloroform, solubilă în soluții de hidroxizi alcalini.

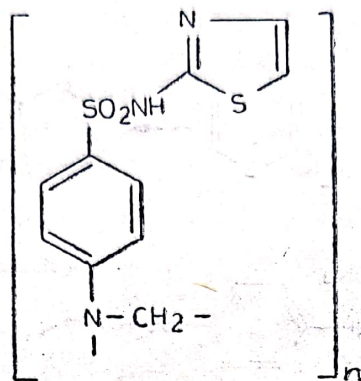
Se prepară condensând anhidrida succinică cu sulfatazazolul în mediu de acetonă sau acid acetic [31]:



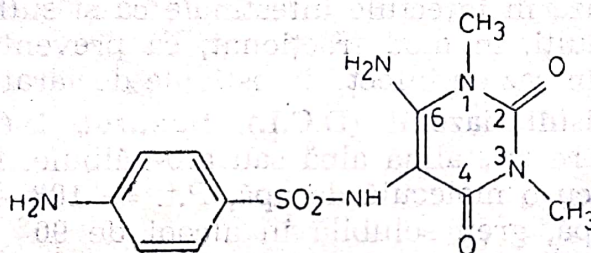
În general se administrează oral o doză inițială de 7 g urmată, la intervale de 4 ore, de doze de câte 3—4 g sulfamidă. De asemenea, se

administrează masiv (18 g) în stările pre- și postoperatorii în intervențiile pe intestinul gros.

2.1.3.4. **Formosulfatiazolul** se prepară prin condensarea formaldehidei cu sulfatiazolul, când se obține un polimer foarte greu solubil, P.t. = 226° (desc.).



2.1.3.5. **Sigumid, 5-sulfanilamido-1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-aminotetrahidropirimidină**, P.t. = 250—252°. Este o sulfamidă cu acțiune antiinfecțioasă intestinală, care nu se descompune în intestin și care, în pro-



porție de aproape 95%, se elimină pe cale digestivă. În special se recomandă în dizenteria bacilară și în cea provocată de colibacil. Se administrează în doze 1—1,5 g de 3 sau 4 ori pe zi.

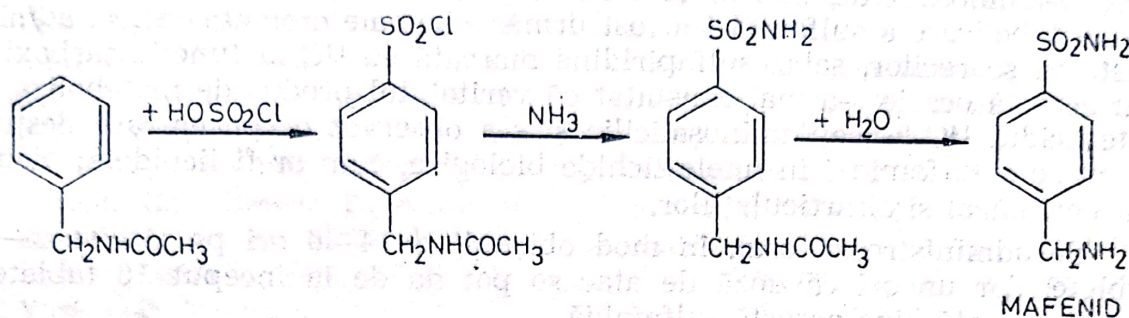
2.1.4. ALTE SULFAMIDE

În această grupă se găsesc câteva sulfamide care nu și-au găsit locul în grupele precedente.

2.1.4.1. **Mafenid (D.C.I.), Marfanil, Homosulfanilamidă, p-aminometilbenzensulfonamidă**. Sulfamidă cristalizată, de culoare albă, P.t. = 151—152°. Se întrebuintează sub formă de clorhidrat. P.t. = 256°, solubil în apă, mai rar sub formă de propionat, cristale, P.t. = 158°.

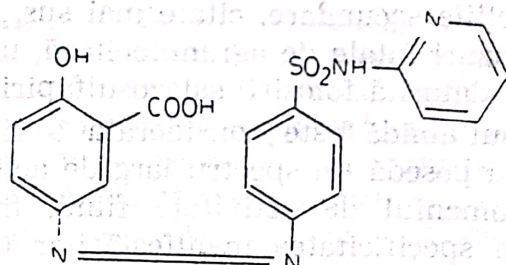
Contrar majorității sulfamidelor, care posedă o grupare amină aromatică, la mafenid, gruparea amină se leagă de nucleul aromatic printr-un grup metilen.

Se prepară din acetilbenzilamină, care se sulfoclorurează, iar sulfoclorura obținută se tratează cu amoniac. În final, sulfamida acetilată se hidrolizează, obținându-se mafenidul:



Din punct de vedere al activității antiinfecțioase este de remarcant acțiunea acestei sulfamide asupra germenilor anaerobi, din genul Clostridium, care produc cangrena gazoasă, precum și faptul că acțiunea nu este inhibată de prezența acidului p-aminobenzoic. Ca atare, sau asociat cu alte sulfamide, mafenidul a fost întrebuințat, mai ales în cel de al doilea război mondial, pe scară largă, la dezinfecția plăgilor. Mai rar, se întrebuințează pe cale orală.

2.1.4.2. Salazosulfapiridina (D.C.I.), Salazopirina, Sulfasalazina, Azulfidina, Azopirina, acid 5-p-(2-piridilsulfamoyl)-fenilazosalicilic, $C_{18}H_{14}O_5N_4S$. Pulveră cristalină de culoare brun-portocalie, foarte puțin solubilă în



apă, solubilă în solvenți organici obișnuiți, ca alcool, benzen, eter, acetonă, cloroform. În mediu alcalin se dizolvă colorînd soluția în roșu sanguin intens, la acidulare, sulfamida precipită. P.t. = 235—240° (desc.). Urme de acid salicilic pot modifica punctul de topire, fără a afecta proprietățile produsului.

Se prepară prin condensarea 2-sulfanilamidopiridinei, după diazotare, cu acidul salicilic.

Sulfamidă întrebuințată pentru combaterea colitei ulcero-hemoragice, în colitele dismicrobiene cu diaree, după antibiotice, ca și în diareile nespecifice. Posedă avantajul de a nu avea acțiune nocivă asupra florei intestinale.

O parte din salazopirina administrată se elimină ca atare prin urină și pe cale digestivă, iar majoritatea se depune în țesutul conjunctiv;

această afinitate se datorește prezenței în moleculă a grupării azo. După ce pe țesut salazosulfapiridina se descompune printr-o degradare reductivă, asemănătoare cu aceea întâlnită la prontosil, în sulfapiridină și acid 5-aminosalicilic, substanțe care se pot identifica în sânge. Procesul de metabolizare a sulfamidei a fost urmărit pe cale cromatografică, administrând șoarecilor, salazosulfapiridină marcată cu ^{14}C la funcția carboxil. Cu această ocazie s-a mai constatat că veritabilul produs de metabolizare este acidul ^{14}C -5-acetilaminosalicilic și s-a observat o concentrare destul de mare a sulfamidei în unele lichide biologice, cum ar fi lichidele: pleural peritoneal și al articulațiilor.

Se administrează oral, în mod obișnuit de 4—6 ori pe zi câte 2—4 tablete, dar uneori ca doză de atac se pot da de la început 16 tablete. Copiii suportă bine această sulfamidă.

Se condiționează sub formă de tablete și drajeuri enterosolubile a 0,5 g.

Tratamentul, în special pentru combaterea colitei ulcerose, este de lungă durată și se poate întinde pe o perioadă de 6—24 luni.

Cu toate că salazosulfapiridina are o toxicitate redusă, totuși poate să prezinte uneori efecte secundare, care, de obicei, sînt lipsite de gravitate, cum ar fi senzații de greață, lipsă de poftă de mîncare și cîteodată o ușoară ridicare a temperaturii corpului. Destul de rar apar fenomene de leucopenie, caracteristice de altfel sulfamidelor în general; în acest caz tratamentul trebuie însoțit de controale ale formulei sanguine. Au fost semnalate și cazuri de anemie hemolitică, dar accidente majore sînt rare. În afară de reacțiile secundare, citate mai sus, și care sînt benigne, s-au semnalat două cazuri fatale de agranulocitoză, urmată de septicemie, după toate aparențele datorită folosirii salazosulfapiridinei.

Totuși, această sulfamidă este considerată a fi un medicament de valoare cu toate că nu posedă un spectru larg de acțiune, ca alte produse din această clasă, domeniul de activitate fiind, mai degrabă, limitat. Valoarea ei constă în specificitatea manifestărilor în combaterea colitei ulcerose, maladie cu o cauzalitate mai puțin cunoscută și pentru combaterea căreia nu există medicamente specifice.

Din punct de vedere al structurii chimice se remarcă în moleculă prezența grupării azo, fiind astăzi singura sulfamidă întrebuințată în mod curent în terapeutică, avînd o astfel de funcțiune. Este foarte probabil că, atît această grupare cît și elementele acidului salicilic conferă salazosulfapiridinei proprietățile speciale, care o deosebesc de restul sulfamidelor.

Este cazul a reaminti apropierea, din punct de vedere al structurii chimice, a salazosulfapiridinei de prontosil, 2,4-diamino-4'-sulfamilazobenzenul, primul medicament cu activitate antibacteriană, cap de serie al clasei sulfamidelor, întrebuințat în trecut pe scară largă [4].

Cu zece ani mai tîrziu apare în terapeutică salazosulfapiridina, cu proprietățile specifice, care s-au menționat.

BIBLIOGRAFIE

1. Morgenroth J., Schnitler, H., Rosenberg J.N., *Deutsch. Med. Wochenschr.*, 1921, 47, 1317 in Grignard, V., Dupont G., Locquin B., *Traité de Chimie Organique*, vol. XXII, Ed. Masson et C°, Paris 1953, p. 1198.
2. Hörlein H., Dressel P., Kothé R., Brevet german nr. 226239; 226240 — 1909 și 235775 — 1910, in Grignard V. și colab. loc. cit.
3. Mietzsch F., Klarer J., Brevet german nr. 607537 — 1935; Mietzsch F., *Berichte*, 1938, 71A, 15.
4. Domagk G., *Deut. Med. Wochschr.*, 1935, 61, 250.
5. Trefouël, J., Trefouël, T., Nitti, F., Bovet, D., *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 120, 756.
6. Kellner, K., Teza Doctorat Medicina, Jouve, Paris, 1963 in Lebeau, P., Janot M. M., vol. III, p. 1631, loc. cit.
7. Fuller A. T., *Lancet*, 1937, 194.
8. Marshall E. K., *J. Biol. Chem.*, 1937, 122, 263.
9. Marshall E. K., Emerson K., Cutting W. C., *J. Am. Med. Assoc.*, 1937, 108, 953; Bratton A. C., Marshall E. K. jr., *J. Biol. Chem.*, 1939, 128, 537.
10. Paget M., *J. P. C.*, 1942, 2, 16; *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1940, 22, 331.
11. Woods D., *Br. J. Expl. Pathol.*, 1940, 21, 74, în Lebeau, P., și Janot M. M., *Traité de Pharmacie Chimique*, vol. III, Ed. Masson et C°, Paris, 1956, p. 1640.
12. Fildes P., *Lancet*, 1940, 238, 955.
13. Bell P. H., Roblin, R. O., jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 2905.
14. Kumler W. D., Daniels T. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 1943, 65, 2190.
15. Gelmo P., *J. Prakt. Chem.*, 1908, 77, 369.
16. Whitby L. G., *Lancet*, 1938, 223, 1210. Brevet britanic nr. 512145 — 1939; 530187 — 1940, in Index Merck, Ed. Stechner, P., Windholz Martha, Leahy Dolores, New York, 1968.
17. Budesinsky Z., Bydzovsky V., *Experientia*, 1961, 17, 129.
18. Horstmann H., Knott Th., Scholtan, W., Schraufstätter E., Walter, A., Würffel U., *Arzneimitt. Forsch.*, 1961, 11, 682.
19. Nitti F., Bovet D., *C. R.* 1936, 202, 1221.
20. Vasiliev R., Wermescher B., Cosmin Ana, Mangu Margareta, Burnea Ileana, *Lucrările Conf. Naționale de Farmacie*, Ed. Medicală, București, 1958, p. 141.
21. Vasiliev R., Magearu M., Albu Rădulescu Maria, Woinarovsky Valentina, *ibid.*, p. 155.
22. Krebs K. G., Franke H., Klin, *Woch.*, 1939, 18, 1248.
23. Servantie L., Domange G., *J. P. C.*, 1939, 30, 162.
24. Nitti F., Joyeaux I., *Ann. Inst., Pasteur*, 1943, 69, 39.
25. Brétschneider H., Klözer W., *Monatsheft. Chem.*, 1956, 87, 120; Brevet britanic nr. 841231, in C.A. 1961, 55, 1668.
26. Böttner H., Portwich F., *Arzneimitt. Forsch.*, 1967, 17, 809.
27. Ewins, A. J., Philips D., Brevet britanic 512145 — 1939; *ibid.*, 516288 — 1939; USA Brevet 2259222 — 1941.
28. Roblin R. O., Winner S., English J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62, 2002.
29. Fosbinder R. J., Walter L. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 2023.
30. Lott W. A., Bergen E. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 3593.
31. Moore H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 1572.

2.2. ANTIBIOTICE

În anul 1877, Pasteur și Joubert [1] au constatat efectul antagonist pe care îl manifestă unele specii microbiene față de creșterea altor microorganisme. Primul care a semnalat acțiunea inhibantă a unor microorganisme asupra altora, datorită anumitor substanțe chimice produse de acestea, a fost V. Babeș (1885) [1]; tot el a sugerat că substanțele rezultate ar putea fi utilizate în scopuri terapeutice pentru distrugerea agenților patogeni. Fenomenul a fost numit antibioză, iar substanțele rezultate din metabolismul organismelor antagoniste au fost numite antibiotice.

În legătură cu antagonismul existent între microorganisme, celebrul savant englez Sir Howard Florey [2] citează, într-o comunicare făcută în anul 1945, numele a doi savanți contemporani, Louis Pasteur și Victor Babeș. Iată, în rezumat, cum este redată de savantul englez observația lui Pasteur, care a demonstrat că bacilul cărbunos crește perfect în urina sterilă, mediu de cultură experimental obișnuit pe atunci. Dacă mediul în care crește bacilul cărbunos este însămîntat cu un microorganism comun, atunci bacilul cărbunos se dezvoltă puțin sau deloc. Creșterea microbului comun are o acțiune inhibantă asupra creșterii bacilului cărbunos. Aceste fapte, după Pasteur, justifică cele mai mari speranțe în terapeutică.

Florey comentează în felul următor constatările lui Victor Babeș [1], savant care „a demonstrat pe medii lichide și solide, că un microorganism poate să elaboreze o substanță care să oprească dezvoltarea altui microorganism“. Babeș, continuă Florey, „a studiat experimental calea în care bacteriile dintr-o specie cunoscută produc substanțe chimice sau modifică mediul în care cresc, în așa fel încît vatămă bacteriile altei specii. Dacă studiile asupra antagonismelor bacteriene ar fi destul de avansate o maladie cauzată de către o bacterie ar putea fi tratată printr-o altă bacterie. Un studiu înaintat și larg al acestei noțiuni reciproce dintre bacterii poate conduce la idei noi în terapeutică“.

Este o anticipație genială a marelui savant român, care, cu peste 50 de ani înainte de descoperirea epocală a lui Sir Alexander Fleming a intuit magistral efectele practice ce le-ar putea avea pentru terapeutică, antagonismul microbial.

Antibioticele sînt deci un grup de substanțe chimice organice, provenite din metabolismul celulelor vii, majoritatea obținute pe cale extractivă, unele reproduse prin sinteză sau semisinteză, substanțe care, în soluții foarte diluate, au proprietatea de a opri multiplicarea și chiar de a distruge unele microorganisme [3].

Marea dezvoltare pe care a cunoscut-o această grupă de noi medicamente a început în anul 1941, odată cu producția pe scară industrială a penicilinei. După descoperirea primului antibiotic, de mare valoare tera-

peutică, penicilina, datorită unei întâmplări (A. Fleming, 1929) și apoi după descoperirea streptomisinei (S. A. Waksman, 1944), cercetările au reprezentat un efort sistematic, sprijinit pe cele mai moderne mijloace tehnice. În urma acestor cercetări, au fost izolate un număr mare de antibiotice, dintre care câteva zeci au fost introduse în practica terapeutică și, ceea ce este mai important, există mari perspective de dezvoltare în viitor.

În general, după descoperirea unui antibiotic se parcurg mai multe etape pînă la introducerea lui în terapeutică și anume: determinarea caracteristicilor sale fizico-chimice, antimicrobiene și farmacologice, experimentări clinice și urmărirea efectelor secundare pe care le produc în organismul uman, elaborarea unor procedee industriale de cultură a microorganismului producător, de izolare și de purificare a produsului, determinarea structurii chimice și eventuala lui sinteză.

Se consideră că un foarte mare număr de microorganisme au însușirea de a produce substanțe antibiotice. Observația că majoritatea germenilor patogeni nu trăiesc în pămînt, probabil tocmai datorită prezenței în sol a microorganismelor antagoniste, producătoare de antibiotice, a făcut ca probele de sol să constituie cel mai important material, din care s-au izolat multe microorganisme producătoare de antibiotice. Dacă în cultura unor asemenea probe se detectează prezența substanțelor care inhibă creșterea germenilor patogeni însămînțați în același mediu, se poate deduce prezența unui antibiotic. În acest caz trebuie să se procedeze la izolarea microorganismului și la cultivarea lui după metode microbiologice cunoscute, în scopul obținerii unei cantități mai mari și a precizării mediului de cultură cel mai favorabil desfășurării activității sale antimicrobiene. Ulterior, tulpina microorganismului respectiv, poate fi făcută mai productivă, prin obținerea de mutanți cu ajutorul razelor X sau al razelor ultraviolete.

Antibioticele se obțin prin biosinteză, realizată în decursul unui proces de fermentație. În acest proces, condus în instalații speciale, cărora li se asigură o deplină sterilitate pe toată durata desfășurării lui, tulpina producătoare este cultivată într-un mediu, care conține cantități anumite de hidrați de carbon, de substanțe azotate, diferite săruri minerale și unii factori de stimulare. Mediul de cultură trebuie să îndeplinească anumite condiții optime de pH, de temperatură, de aerare și agitare etc., specifice microorganismului producător de antibiotic, în cele mai bune condiții. Elaborarea substanței antibiotice are loc în interiorul celei microorganismului, din care trece în lichidul de cultură, unde apare în diluții foarte mari și din care se izolează folosind metode adecvate de separare: extracție cu solvenți potriviți, fixare pe rășini schimbătoare de ioni sau pe cărbune, cromatografie pe coloană, complexare etc.

După izolarea și purificarea substanței, odată cu precizarea constantelor ei fizico-chimice, se efectuează complexul de cercetări microbiologice și farmacologice, în urma cărora i se stabilește cu precizie acțiunea

pe diferiți germeni patogeni — exprimându-se fie în unități de activitate, față de aceea a unei tulpini standard, fie în unități de greutate, pentru antibioticele obținute în stare chimic pură — precum și gradul de toxicitate pe animale. Dacă nu apar fenomene toxice la doze ce nu depășesc cu mult 500 mg/kg. corp, antibioticul poate trece în etapa de experimentare clinică.

Concomitent se efectuează și cercetări chimice. La multe dintre antibioticele folosite în mod curent structura chimică nu a putut fi determinată decât după mulți ani de cercetări.

Acestea au scos în evidență de multe ori, molecule de substanțe asemănătoare pentru antibiotice izolate din microorganisme diferite, dar, uneori, molecule posedând cu totul alte structuri chimice, chiar în cadrul unor grupe de produse care prezintă activitate antibacteriană foarte apropiată. De asemenea, s-au putut pune în evidență unele grupări chimice nemaiîntâlnite la substanțele naturale.

Cunoașterea structurii a permis încercări de sintetizare a antibioticelor. În unele cazuri, cum este cel al cloramfenicolului, al cicloserinei, al griseofulvinei, eforturile au fost încununate de succes, compuși obținuți prin sinteză chimică industrială prezentând aceleași caracteristici ca și produșii naturali. Pentru cele mai multe antibiotice însă, calea principală de obținere rămâne tot biosinteza, sinteza lor chimică totală, acolo unde a reușit, în majoritatea cazurilor prezentând deocamdată numai un interes teoretic.

Ultima fază care precede aplicarea în practică se referă la stabilirea formei farmaceutice cea mai corespunzătoare proprietăților antibioticului respectiv și scopului terapeutic urmărit.

Datorită numărului mare și în continuă creștere de antibiotice cunoscute, s-a simțit nevoia clasificării lor; această operație se poate face după mai multe criterii. Ele pot fi grupate în antibiotice clasice sau majore, foarte frecvent folosite, în antibiotice mai noi, mai puțin curent folosite; de asemenea, se mai pot clasifica după cum au un spectru larg de acțiune sau mai restrâns, precum și după specificitatea acțiunii lor antimicrobiene. Mai pot fi grupate după asemănarea structurii chimice a moleculelor, precum și după unitățile mai simple care intră în constituția lor: glucide, aminoacizi, acizi monocarboxilici inferiori (acetic, propionic), și chiar dublele legături pot constitui un criteriu de clasificare, ca în cazul antibioticelor polienice, structură caracteristică pentru cele cu acțiune antimicotică. Toate criteriile menționate sînt însă foarte relative.

În clasificarea adoptată de noi au fost separate într-un prim capitol antibioticele clasice sau majore, restul fiind grupate după acțiunea lor antimicrobiană, cu excepția acelor cu structură polipeptidică, la care s-a ținut seama de marea lor asemănare chimică. Clasificarea bazată pe criteriul acțiunii antimicrobiene trebuie înțeleasă însă, într-un sens mai general, nefiind vorba de activități specifice. La toate acestea se adaugă ca un grup aparte, antibioticele citostatice.

Încercările de a stabili relații între structura chimică și activitatea antimicrobiană nu au putut preciza în mod clar pînă acum decît existența unei activități antifungice la toate antibioticele cu structură polienică, produse ce par a fi cele mai omogene sub acest aspect. Toate celelalte explicații sînt încă în stadiul de ipoteze, ce urmează a fi confirmate sau infirmate, și sînt uneori valabile de la caz la caz.

În utilizarea terapeutică sînt de luat în considerare unele aspecte particulare ale folosirii antibioticelor și anume sensibilitatea bacteriană și fenomenul de rezistență.

În afara cazurilor în care se cunoaște precis microorganismul răspunzător de o anumită manifestare patogenă, este necesară izolarea germenului care o produce și determinarea sensibilității lui. Efectuarea antibiogramei se impune în instituirea unui tratament rațional, pentru a evita riscul administrării unui produs lipsit de eficacitate și mai ales pentru a evita pierderea de timp, care poate fi uneori fatală.

Efectuarea antibiogramei constă într-o metodă simplă, rapidă, orientativă și de o valoare relativă, menită să indice medicului clinician, antibioticul activ sau nu față de germenul responsabil al bolii. Fiind o metodă biologică delicată și sensibilă este necesar să se efectueze în condiții de tehnică bine standardizate, fără de care sau în caz de nerespectare a lor se poate ajunge la erori de interpretare, uneori cu urmări foarte grave pentru viața bolnavului.

Stabilirea sensibilității unui germen față de un antibiotic trebuie determinată prin concentrația minimă de antibiotic care, în condiții standard, inhibă creșterea germenului (C.M.I.), și prin concentrația maximă, cu efect bactericid (C.M.B.), amîndoi acești factori fiind exprimați în cantități de $\mu\text{g/ml}$.

Interesează foarte mult, din punct de vedere practic și eficient, stabilirea nivelului activ al antibioticului în diferite umori, țesuturi sau organe ale corpului. Această valoare se găsește cuprinsă între nivelele maxime (Mx) și nivelele minime (Mn), fiecare fiind determinată de o serie de factori fizici, cum este, de exemplu, stabilirea timpului de eliminare sau inactivare a antibioticului, fie biologici, cum sînt, toleranța sau toxicitatea produselor administrate. Nivelele maxime (Mx) își au importanța lor practică, pentru că ele conduc, de fapt, la obținerea efectelor bactericide, dar nivelele minime (Mn) arată o valoare de concentrație de prag minimă bacteriostatică, extrem de importantă și foarte util de a fi cunoscută. Între cele două nivele, maxim și minim, se găsește zona de nivel critic.

Un factor foarte important în stabilirea modului fracționat de administrare a antibioticului, cu scopul de a obține în permanență un nivel terapeutic activ, îl constituie determinarea timpului de înjumătățire sau timp de 50% ($T_{50\%}$), adică timpul dintre scăderea nivelului de antibiotic de la o concentrație anumită la jumătate din nivelul inițial.

Cunoscînd nivelul maxim sau minim de antibiotic obținut la bolnav, se poate calcula indicele terapeutic sau nivelul de eficiență maximă (NEB)

sau minimă (NEI), prin raportul dintre nivelul obținut la bolnav și concentrațiile (CMI sau CMB) față de germenul care se studiază, astfel nivelul de eficiență inhibitorie se poate calcula din raportul următor:

$$NEI = \frac{\text{Nivel la bolnav } (\mu\text{g/ml})}{\text{CMI } (\mu\text{g/ml})}$$

Antibioticul care are nivelul de eficiență (NEI) cel mai ridicat va fi cel mai activ în cazul studiat.

În cazurile obișnuite de infecții, lipsite de gravitate, determinarea nivelelor de antibiotic nu este obligatorie, dar are un caracter imperativ în cazurile grave.

Amănuntele anterioare au fost extrase și rezumate din lucrarea Prof. Dr. M. G. Balș asupra antibiogramelor, în care se găsesc ample date teoretice și practice asupra acestei determinări de laborator la care specialiștii se pot referi cu mult folos [7b].

Efectuarea antibiogramelor se face în laborator punând agentul patogen în prezența diferitelor antibiotice, în condiții microbiologice date, folosind metoda difuzimetrică, iar ca mediu de cultură, geloza peptonată, turnată în plăci Petri. După perioada de incubare, de 18—20 ore, la 37°, se măsoară suprafețele de inhibiție pentru antibioticele care au produs zone sterile.

S-au întrebuintat discuri mici de hîrtie impregnate cu soluții de antibiotice pentru a pune în evidență eficiența acestora. Cu aceste discuri nu se pot realiza însă produse uniforme, fiind greu conservabile și uneori putînd duce la răspunsuri eronate. Rezultate mult mai exacte se obțin folosind în locul discurilor impregnate, microcomprimate speciale cu diametrul de 6 mm, recomandate de un Comitet de experți ONU.

Aceste microcomprimate, pentru prepararea cărora se folosește (în țară), ca excipient, polietilena AS, preparată după un procedeu original românesc [6], au fost realizate, de către un colectiv din cadrul Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice, și brevetate în mai multe țări [7a].

Microcomprimatele pentru antibiogramă, s-au grupat în patru truse, după cum urmează: trusa de uz curent, alcătuită din următoarele opt antibiotice, al căror simbol este imprimat pe fiecare comprimat: ampicilină (A), cloramfenicol (C), eritromicină (E), kanamicină (K), oxacilină (O), penicilina G (P), streptomycină (S) și tetraciclina (T); trusa suplimentară pentru infecții stafilococice, conține microcomprimate cu: lincomicină (L), novobiocină (No), pristinamicină (Pr), rifamicină (R), trusă completată cu trusa de excepție, ce cuprinde: cefaloridina (Ce), fucidina (Fu), rifampicina (Rp) și vancomicina (V); trusa suplimentară pentru infecții digestive, constituită din bacitracină (B), furazolidonă (Fu), neomicină (Ne) și polimixină (Po); trusa suplimentară pentru infecții urinare, care cuprinde: acidul nalidixic (Nx), colistina (Co), nitrofurantoina (Nf), sulfaizoxazol (Su).

În legătură cu necesitatea obligatorie de a testa înainte de tratament sensibilitatea diversilor germeni trebuie luată în considerare și rezistența manifestată, față de antibiotice, de unele tulpini de germeni patogeni, fenomen întâlnit și la sulfamide.

Fenomenul de rezistență a devenit evident la câțiva ani după folosirea în masă a antibioticelor. Mult timp s-a explicat fenomenul de rezistență prin asemănare cu cel de obișnuință, considerându-se că unii germeni patogeni s-au obișnuit să conviețuiască cu anumite antibiotice, elaborând unele structuri modificate capabile să-i facă rezistenți la atacul acestor medicamente. Modul de rezistență este cunoscut sub denumirea de rezistență dobândită.

Fenomenul de rezistență, atât de răspândit în practica medicală, constituie una din direcțiile principale de cercetare în acest domeniu [8]. Privit în ansamblu, acest fenomen rezultă în urma contactului mai mult sau mai puțin prelungit dintre fenomenul patogen și antibiotic, în decursul unei administrări unice sau repetate, astfel încît microorganismul devenit rezistent, transmite acest caracter urmașilor săi. Proprietatea de rezistență dobândită se poate căpăta în două moduri: prin adaptarea microorganismului, fenomen ce rezultă din apropierea cît mai sensibilă a metabolismului acestuia, de reacțiile metabolice, pe care organismul le impune antibioticului; este vorba de o „acomodare” metabolică între acești doi factori cu efecte fiziologice diametral opuse. Rezistența dobândită în acest mod, nu se transmite genetic ci prin selecție de mutanți bacterieni rezistenți. Modificarea materialului genetic la nivel extracromozomial, cel mai curent, are drept rezultat crearea mutanților rezistenți, care se transmit generațiilor ce vor urma. Astfel, unele unități de ADN din citoplasmă, denumite plasmide, conțin factori R, de rezistență și factori R.T.F. de transfer al rezistenței. Aceștia au rolul de a transmite caracterul de rezistență de la o bacterie la alta, față de unul sau mai multe antibiotice. Cînd această selecție are loc prin alte procese decît cele menționate mai sus, de exemplu prin acțiuni de „represie” sau de „depresie” a genelor, care condiționează enzimatic, sau prin alt mecanism biologic, sensibilitatea bacteriei față de antibiotice, atunci rezistența dobândită apare pe o cale numită epigenomică [38].

Este de la sine înțeles că aceste procese de selecție a mutanților sînt induse de antibioticoterapie, tulpinile ce nu rezistă acțiunii antibioticului, fiind distruse.

Tipurile de rezistență, mai sus-citate, pot apare în urma diferitelor mecanisme biochimice. Acestea pot avea loc: prin producerea de enzime inactivatoare, de exemplu penicilinaza, produsă de stafilococul auriu, inactivează majoritatea penicinelor, prin scăderea permeabilității bacteriei pentru antibiotic, la nivelul celor două membrane, cea externă celulară sau cea internă citoplasmatică, prin elaborarea în exces sau producerea de enzime modificate, care limitează sau anulează acțiunea antibacteriană a antibioticului, prin creșterea sintezei de acid paraaminobenzoic, anulînd-

du-se acțiunea de inhibare competitivă a sulfamidelor, așa cum s-a arătat la capitolul 2.1, consacrat studiului acestora [38].

Toate antibioticele utilizate astăzi ca medicamente sînt substanțe solide, în general microcristaline, de culoare albă, cu puține excepții, cum sînt tetraciclina, nistatinul, rifamicina SV, care sînt colorate. Pe măsura obținerii lor în stare cît mai pură, au putut fi caracterizate prin constantele lor fizico-chimice. Solubilitatea în apă a sărurilor este, în general bună, iar pentru cele mai puțin solubile (cloramfenicolul, tetraciclina, eritromicina), s-au găsit mijloace de obținere a unor derivați.

Majoritatea antibioticelor se absorb bine în diferite porțiuni ale tractului gastrointestinal și apoi trec în circuitul sanguin, realizînd, în decurs de jumătate pînă la două ore, concentrații serice maxime. Spre deosebire de sulfamide, difuziunea lor nu este oprită de cavitățile seroase, iar activitatea este micșorată de secrețiile purulente.

La antibioticele majore sau clasice, menținerea în organism a unor concentrații eficiente terapeutic este de scurtă durată, ceea ce impune repetarea administrării lor la intervale de 4—6 ore. Acest inconvenient este astăzi în mare parte evitat prin obținerea de derivați cu acțiune prelungită.

2.2.1. ANTIBIOTICE MAJORE

2.2.1.1. Penicilinele. Penicilina, primul antibiotic descoperit și utilizat pe scară largă, este considerat și astăzi unul din medicamentele majore din clasa antibioticelor. Calitățile deosebite ale acestui antibiotic, în același timp bacteriostatic și bactericid, înzestrat cu o considerabilă activitate antimicrobiană și cu o lipsă de toxicitate aproape totală, au determinat o schimbare radicală a terapiei antiinfecțioase. Paralel cu aceasta, rezultatele obținute cu penicilinele au determinat o nouă orientare în cercetarea științifică, care s-a soldat cu numeroase studii al căror rezultat practic a constituit un ajutor sensibil în combaterea bolilor infecțioase.

După progresele înregistrate a urmat o perioadă de stagnare datorită fie apariției din ce în ce mai frecvent a tulpinilor de germeni rezistenți, fie apariției în număr din ce în ce mai mare a reacțiilor de tip alergic, foarte supărătoare și periculoase, determinate de unele impurități, provenite de la preparare, greu de eliminat. Cu toate acestea, penicilina a rămas unul dintre antibioticele cele mai întrebuintate și se consideră că proprietățile sale se apropie de cele ale unui antibiotic ideal.

Încă din anul 1929, medicul englez A. Fleming a constatat că pe unele culturi de *Staphylococcus aureus* pe care le studia și care fuseseră contaminate întîmplător cu un mucegai din aer, apăreau zone sterile care înconjurau punctele de contaminare, astfel, mucegaiul producea o substanță care, difuzînd în cultura de stafilococ, determina, pe o zonă anu-

mită, oprirea creșterii microbului. Mediul pe care crescuse acest mucegai avea proprietăți antibacteriene față de o serie de germeni grampozitivi, iar filtratul, foarte activ față de stafilococ a fost numit de către Fleming [4] penicilină, denumire care s-a extins apoi principiului activ prezent în lichidul de cultură.

A. Fleming a recomandat la început folosirea filtratului culturilor acestui mucegai ca agent antimicrobian local, dar primele rezultate clinice nu au fost încurajatoare, datorită atât activității scăzute, cât și a instabilității materialului obținut. Observațiile lui, atât de prețioase, au rămas uitate mulți ani. După încercări nereușite ale altor cercetători (P. W. Clutterbuck, R. Lovell și H. Raistrick [9]) de a izola și a obține în stare pură penicilina, lucrările au fost reluate mai târziu de un grup de specialiști de la Oxford, constituit în principal din F. Chain, H. W. Florey și E. P. Abraham [10], care a reușit în 1940 să obțină un preparat netoxic ce conținea aproape 3% principiu activ. De data aceasta experimentările pe animale și chiar pe om au dat rezultate atât de spectaculoase încât, împreună cu alte echipe de cercetători, au putut realiza într-un timp record producția industrială a penicilinei. Cercetări mai ample efectuate asupra microorganismului producător de penicilină, izolat de Fleming, au permis micologului olandez Thom să-l identifice ca fiind o ciupercă și anume specia *Penicillium notatum*.

Experiența a arătat că nu toate tulpinile de *Penicillium* sînt producătoare de antibiotic și numai întîmplarea a făcut ca ciuperca izolată de Fleming să fie dintre cele producătoare.

2.2.1.1.1. *Peniciline naturale.* În procesul de biosinteză neregulată, în cursul fazei de fermentație a mucegaiului, rezultă mai multe peniciline, cu structură chimică foarte înrudită și cu proprietăți similare, care constituie grupa penicinelor naturale. Ele se notează, fie cu majusculele F, G, X, K, V, O, fie cu cifre romane I, II, III, IV.

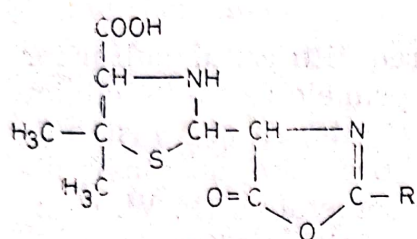
Obținerea unui anumit tip de penicilină depinde atât de natura microorganismului, cât și de condițiile de cultură. Prezența, în mediul de cultură pe care se dezvoltă ciuperca, a anumitor substanțe chimice, numite precursori, determină obținerea cu precădere a unui tip de penicilină în detrimentul altora.

Din punct de vedere chimic, penicilinele au în moleculă grupări carboxil și sînt acizi destul de puternici, formînd săruri cu metalele alcaline și alcalino-pămîntoase. Pot forma amide și esteri, cei din urmă nefiind folosiți, din cauza lipsei în organism a unor enzime, care să-i hidrolizeze pînă la penicilina activă.

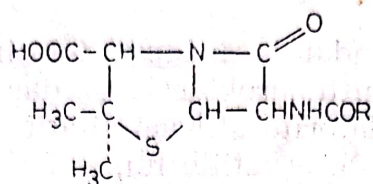
Sub influența alcoolului, a acizilor, a bazelor, a ionilor metalici (Zn, Cd, Cu, Hg) sau a penicilinazei, penicilina pierde activitatea sa antibiotică.

Structura chimică a fost stabilită în urma unor cercetări îndelungate. Mult timp s-a atribuit o structură oxazolon-tiazolidinică, datorită

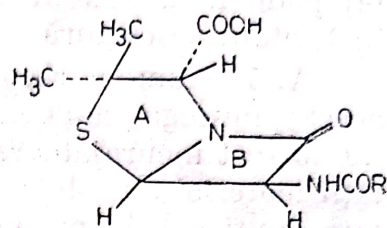
căreia ar fi trebuit să posede proprietăți bazice, ceea ce nu era însă în concordanță cu datele experimentale, penicilina comportându-se ca un acid puternic.



STRUCTURA OXAZOLON
TIAZOLIDINICĂ



STRUCTURA β -LACTAM
TIAZOLIDINICĂ



STRUCTURA SPAȚIALĂ

Prin analiza cristalografică cu ajutorul razelor X, precum și prin spectroscopia în infraroșu s-a demonstrat structura β -lactamtiazolidinică a penicilinei, care, ulterior, a fost confirmată prin sinteză totală.

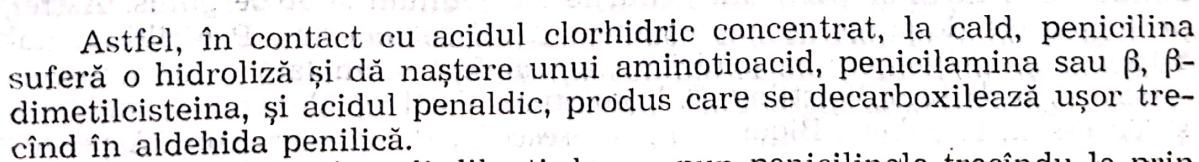
Molecula penicilinei este constituită dintr-un ciclu tiazolidinic (A), legat de un ciclu β -lactamic (B), la care este atașat un substituent, care variază cu natura penicilinei. Tabelul conține diferiți substituenți, împreună cu denumirile lor chimice, precum și notarea penicilinelor respective (vezi formula generală de mai sus).

NOTAREA PENICILINEI	R	DENUMIREA RADICALULUI
F sau I	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	2-Pentenil
Dihidro F	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	3-Pentenil
G sau II	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	n-Amil
X sau III		Benzil
K sau IV		p-Hidroxibenzil
V	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}_2-$	n-Heptil
O		Fenoximetil
	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2$	Alilmercaptometil

Penicilina nu este stabilă, în prezența acizilor minerali și a hidroxizilor alcalini se degradează și dă naștere unor compuși inactivi (vezi tabelul schematic).

$$\begin{array}{c}
 \text{HOOC} - \text{CH} - \text{NH}_2 \\
 | \\
 \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{SH} \\
 | \\
 \text{CH}_3
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{OCH} \\
 | \\
 \text{CH} - \text{NHCOR} \\
 | \\
 \text{HOOC}
 \end{array}
 \xrightarrow{-\text{CO}_2}
 \text{O} = \text{CH} - \text{CH}_2\text{NHCOR}$$

PENICILAMINA ACID PENALDIC ALDEHIDA PENILICĂ



La 30°, acizii minerali diluați descompun penicilinele trecându-le prin faza intermediară de acizi peniciloici, care pierde o moleculă de apă și se

transformă în acizi penilici, în molecula cărora se poate distinge nucleul imidazolinic. Prin tratare cu hidroxid de bariu, acizii penilici se transformă în acizi izopenilici; aceștia, prin decarboxilare, trec în penilaminele respective, substanțe care nu mai conțin nucleul tiazolidinic, ci conțin nucleul imidazolic. Prin hidroliză alcalină (NaOH), penicilina pierde CO_2 și trece în acid peniloic, care în prezența biclorurei de mercur se degradează în penicilamină și penilaldehidă.

Pentru obținerea penicilinei prin extracție, condiția primordială este de a avea o tulpină valoroasă de ciupercă. Aceasta se cultivă, în condiții aseptice pe un mediu de cultură corespunzător, căruia i se adaugă o cantitate determinată de extract apos de porumb („corn steep“). S-a constatat că extractul de porumb, produs secundar la prepararea amidonului de porumb, conține β -feniletilamina, substanță care se comportă ca un precursor, înlesnind formarea benzilpenicilinei sau penicilinei G, în timpul procesului de biosinteză. Dealtfel, s-a constatat că produse ca acidul fenilacetic, sau fenilacetamida, determină de asemenea creșterea cantității de penicilină G în mediul de cultură [11]. În afară de extract de porumb și precursori, mediul de cultură frecvent folosit conține săruri minerale (carbonat de calciu, sulfati de mangan, zinc, magneziu și sodiu, azotat de amoniu, superfosfat, borax, tiosulfat de sodiu și fosfat monopotasic), substanțe organice (lactoză, glucoză și uree), făină de porumb, grâu, mazăre și soia. În cantitățile prescrise, acest mediu de cultură are pH-ul 6,3, favorabil fermentației. La începutul procesului, pH-ul este de 7, însă, în timpul fermentației, scade în jur de 3; pentru a menține un pH constant, aproape de cel inițial, mediul de cultură se tamponează.

Tulpina de *Penicillium* întrebuințată inițial, atât în lucrările de laborator, cât și în producția industrială, a fost specia de *P. notatum* Westling, provenită chiar din colecția lui A. Fleming și notată NRRL* 1249—B 21, servind la obținerea antibioticului prin metoda culturilor în suprafață, astăzi complet părăsită. În tehnologia modernă a culturilor submerse, s-a utilizat tulpina NRRL 832.

Tulpinile de *P. chrysogenum* produc o cantitate mai mare de penicilină decât varietățile speciei precedente, pe care le-au înlocuit în producția industrială. Astfel, tulpina NRRL 1951—B 25 avea, în anul 1944, un randament de 250 U/ml, considerat pe atunci destul de mare. Astăzi industria farmaceutică se servește de tulpini mult ameliorate, ca de exemplu tulpina Q 176, care produce 3000 U/ml și chiar mai mult, între 7000 și 10000 U/ml, în condiții optime de producție.

Importanța considerabilă a penicilinei în combaterea infecțiilor cu germeni, mai ales grampozitivi, a îndemnat specialiștii să caute acest antibiotic și în alte specii din genurile *Penicillium* și *Aspergillus*. Astfel, pe lângă cele două specii importante semnalate mai sus, *Penicillium notatum* și *P. chrysogenum*, penicilina a mai fost semnalată în următoarele specii: *P. turbatum*, Westling, *P. baculatum* Westling, *P. avellaneum* Them și Turesson, *P. rubens* Biourge, *P. fluorescens*, *P. citreo-roseum*, *Aspergil-*

* Northern Regional Research Laboratories (S.U.A.)

lus flavus, A. giganteus Wehn, A. niger, A. nidulans, A. flavipes, A. ozyzae, A. parasiticus.

În continuarea acestor cercetări s-a căutat să se obțină mutanți, mai valoroși decât speciile anterioare, astfel, de exemplu, din *P. chrysogenum*, prin expunere la razele Roentgen a rezultat *P. chrysogenum* X—1612 care, în producție, a dat randamente duble în penicilină. Din conidiile tulpinei X—1612, trecută prin razele ultraviolete, s-a obținut tulpina Q—176, menționată anterior [12].

Biosinteza penicilinei are loc într-un mediu de cultură complex ce conține, între altele, extract de porumb sau „corn steep“, iar perioada inițială a acestui proces se caracterizează printr-o rapidă dezvoltare a miceliului și printr-un consum accentuat de glucoză, în timp ce lactoza dispare mult mai încet din mediul de cultură. Alături de glucoză sînt și alți hidrați de carbon — manoză, sorboză, xiloză, amidon etc. — foarte repede metabolizați, ceea ce duce la epuizarea rapidă a acestora din mediul de cultură, cu consecințe defavorabile asupra procesului fermentativ și, în special, asupra respirației. De aceea, pentru a evita această tendință de consum rapid a unor hidrați de carbon, aceștia se adaugă în fracțiuni în timpul biosintezei.

După această perioadă de schimburi intense, produse la începutul biosintezei antibioticului, urmează o perioadă de latență, în cursul căreia procesele metabolice se continuă în ritm mai lent. Perioada, mai sus-menționată, este caracterizată prin producerea de penicilină. Formarea antibioticului cu randamente mai mari este favorizată de creșterea mai moderată a miceliului ciupercii. Într-o operație de biosinteză, corect condusă, pH-ul mediului de cultură în această fază trebuie să fie situat în jur de 7. Penicilina, odată formată în interiorul miceliului, difuzează în lichidul de cultură, astfel că în ciupercă nu rămîne decît o cantitate neglijabilă de antibiotic, în jur de 1% din antibioticul format.

Sursele de azot, ce servesc construirii moleculelor de proteine, sînt reprezentate prin diferiți aminoacizi și prin azotați, dar pentru economicitate, ca surse de proteine și glucide, în industrie se întrebuintează șroturi de soia sau de *Pistacia vera* (fistic), autolizate de drojdie și altele.

Etapa finală a procesului de biosinteză se caracterizează printr-un început de autoliză a miceliului cu formare de amoniac, care mărește pH-ul mediului de cultură către și peste 8, cînd fermentația este oprită. Întreaga operație de biosinteză se desfășoară timp de patru sau cinci zile, la o temperatură cuprinsă între 24 și 27°.

Cînd, prin analiza microscopică a miceliului și prin analiza chimică a producției de penicilină, s-a constatat că perioada de randament maxim în antibiotic este terminată, oprirea fermentației se realizează prin răcirea mediului de cultură între +2 și +10° și prin adăugare de 1—2% formol. Formolul contribuie atît la oprirea biosintezei, cît și la apărarea de contaminare a mediului de cultură cu microorganisme străine. Urmează o deproteinizare prin adăugare de clorură de calciu, sulfat de aluminiu sau acidulare cu acid sulfuric la punctul izoelectric, după care mediul de cultură este trecut prin filtru-presă sau este centrifugat. Mi-

celiul separat este spălat cu apă sterilă, iar lichidele de spălare se reunesc cu filtratul inițial. Miceliul constituie o excelentă hrană pentru animale, iar filtratul se prelucrează pînă la obținerea penicilinei.

În acest scop, există numeroase metode, cu multe variante, dar care, în principal, se pot rezuma la două: fixarea antibioticului, prin adsorbție pe cărbune activ sau extracția penicilinei prin metoda în contra-curent lichid-lichid.

Adsorbția pe cărbune a penicilinei din lichidul de cultură răcit, din care s-a îndepărtat miceliul, se realizează la un pH 3—3,3, obținut prin acidulare cu acid sulfuric sau fosforic. Se adaugă cantitatea necesară de cărbune activ, se agită bine, se filtrează sau se centrifughează. De pe cărbune penicilina este eluată, în repetate rînduri, cu o soluție diluată de hidroxid de sodiu. Eluatele reunite sînt răcite, acidulate la pH 2,3 și extrase cu acetat de butil, solvent din care se extrage din nou penicilina în aceleași condiții ca mai sus, cu o soluție de hidroxid de sodiu. Se repetă această extracție alternativă în mediu alcalin, respectiv acid, atît cît este necesar, iar în final soluția apoasă se liofilizează, obținîndu-se o penicilină, ce trebuie purificată.

Ținînd seama de specificul acestei metode, extracția în contracurent lichid-lichid se desfășoară la pH-uri similare cu cele indicate în metoda precedentă, pînă cînd se obține toată penicilina în solventul organic. Extracția la nivel industrial, prin această tehnologie, se efectuează mecanic într-un aparat de emulsionare puternic, iar emulsia obținută se desface în cele două faze, trecînd-o printr-un aparat separator de faze, similar cu cel întrebuintat în industria laptelui.

Este de menționat că tehnologia modernă întrebuintează metoda de extracție în contra-curent lichid-lichid, cea de adsorbție pe cărbune fiind astăzi depășită.

Pentru extracția penicilinei prin această metodă sînt necesare trei operațiuni, care se desfășoară într-un extractor mecanic specializat.

În prima extracție, lichidul de cultură apos, răcit, se acidulează la pH 2, cînd sarea de penicilină se transformă în acid. Soluția se supune extracției în contracurent, ținînd seama ca raportul volumelor lichidului de cultură/solvent să fie cuprins între 4/1 și 5/1.

În a doua extracție, care se efectuează la un pH 7—8 și tot în contra-curent, penicilina trece repede în faza apoasă alcalină, fiind foarte solubilă la acest pH. Raportul soluție organică/soluție apoasă tamponată se fixează la 5/1 sau 10/1, rezultînd o soluție apoasă la pH 6,5—6,8, foarte bogată în penicilină.

A treia extracție se realizează ca prima, după acidularea soluției apoase la pH 2. Pentru a evita eventuale pierderi, acidularea se face cu acid fosforic în loc de acid sulfuric. Raportul volumelor celor două faze, apă/solvent este de 3/1 la 5/1.

În condițiile unei extracții corect condusă se obține un randament de 90—95%, față de penicilina dozată [12].

Pentru ca penicilina brută, industrială, să poată fi conservată mai mult timp, pînă la începerea operațiunilor de purificare, ea este trecută

sub formă de sare organică a trietilaminei, a N-etilpiperidinei sau a ciclohexilaminei. În acest scop, soluția de penicilină în solvent organic, uscată pe sulfat de sodiu sau de magneziu, se tratează cu soluția bazei organice. Sarea rezultată se izolează, se spală cu acetonă sau eter și se usucă în vid, constituind produsul brut, care se prelucrează ulterior pentru obținerea penicilinei de uz terapeutic. În acest scop, sarea organică a penicilinei se dizolvă în cloroform și se tratează cu o soluție acetonică de tiocianat de sodiu, când precipită sarea de sodiu a penicilinei, a cărei purificare se continuă prin dizolvare într-un amestec de acetonă-apă (6,7—8 p. acetonă + 1 p. apă) și precipitare din nou cu un exces de acetonă anhidră. Se separă și se usucă în vid. În loc de tiocianat de sodiu se poate întrebuința fenilacetatul de sodiu. Prepararea sării de potasiu a penicilinei se realizează în mod similar.

Procesul de biosinteză industrială a penicilinei se realizează astăzi, prin tehnologia culturilor în profunzime*, în vase de 10—80 m³, prevăzute cu agitatoare mecanice puternice, cu un sistem eficace de aerare continuă, menținându-se mediul de cultură în permanență steril, temperatura fiind cuprinsă între 24° și 27°.

Primele încercări de sinteză totală s-au bazat pe o concepție structurală incorectă a penicilinei, cea oxazolon-tiazolidinică, menționată anterior. În consecință, s-a condensat 2-benzil-4-metoximetilenoxazol-5-ona cu D-penicilamina, obținându-se urme de benzilpenicilină (Du Vigneaud [13], cu o activitate de numai 0,10% din activitatea penicilinei.

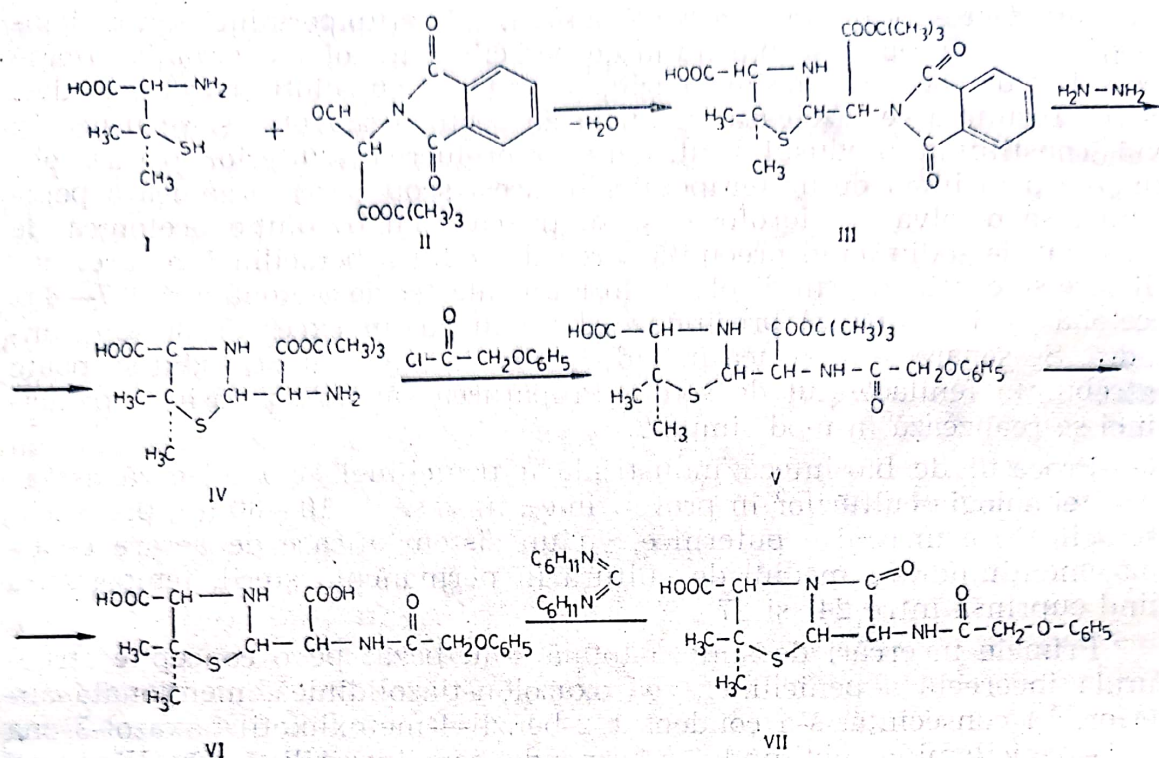
Sinteza totală de laborator a penicilinei V, cu randamente ceva mai bune — dar încă insuficiente pentru aplicarea pe scară mai mare —, a fost realizată de Sheehan și Henery-Logan [14] și cuprinde două faze.

În prima fază se obține acidul peniciloic, corespunzător penicilinei V, iar, în a doua, nucleul β -lactamic, prin ciclizare în condiții foarte blinde de lucru.

Se condensează clorhidratul d-penicilaminei (I) cu esterul terț-butilic al ftalimidmalonaldehidei (II) în prezență de acetat de sodiu, când se obține α -(4-carboxi-5,5-dimetiltiazolidin-2-il)- α -ftalimidoacetat de terț-butil (III).

Prin hidrazinoliza produsului III se îndepărtează grupul ftaloil sub formă de ftalhidrazidă; se obține intermediarul (IV) din seria D, cu un randament de 82%, care se izolează prin liofilizare. Acest produs se tratează cu clorură de fenoxiacetil în prezența trietilaminei la 0°, obținându-se peniciloatul respectiv (V), cu un randament de 70%. Îndepărtarea restului terț-butilic se realizează ușor, datorită instabilității esterilor terț-butilici față de acizii minerali anhidri. Operația are loc în clorură de metilen și de acid clorhidric anhidru, la 0°, când se formează acidul corespunzător (VI) cu un randament aproape cantitativ. Acest acid se purifică prin recristalizare dintr-un amestec acetonă-apă, care conține și

* La începutul producției industriale se întrebuința cultura ciupercii „în suprafață”, în mii de flacoane. Metoda este astăzi abandonată, fiind mult mai complicată și mai puțin economică decât cultura în profunzime (submersă).



piridină. Acidul D- α -fenoximetilpeniciloic (VI) obținut este identic cu acidul rezultat prin hidroliza penicilinei V naturală, constantele fizico-chimice ale celor doi produși fiind aceleași.

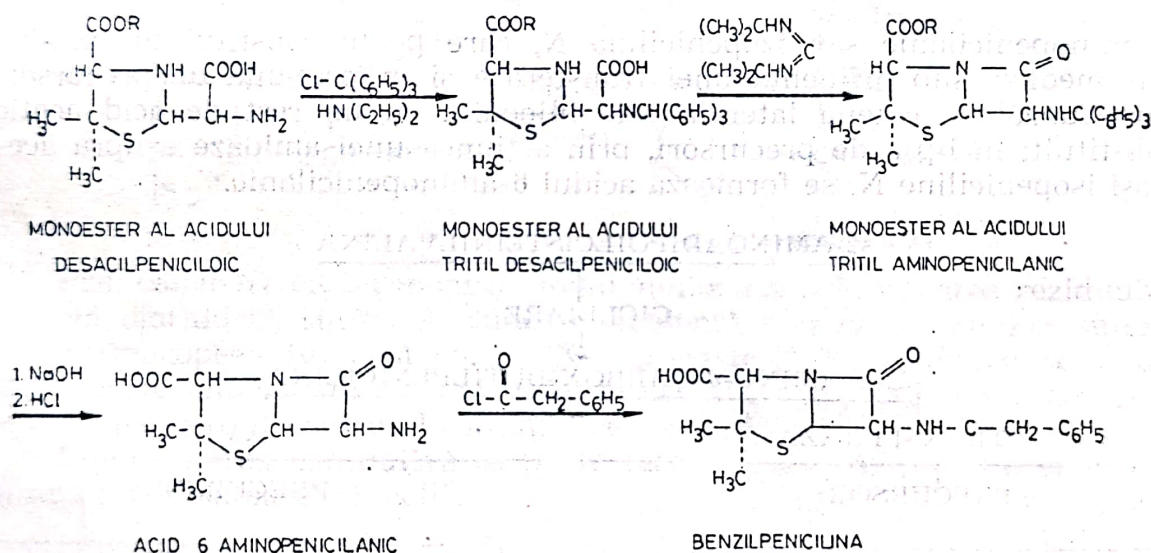
A doua fază o constituie ciclizarea acidului peniciloic. Deși această ciclizare, prin eliminarea unei molecule de apă între gruparea carboxil și hidrogenul de la atomul de azot din poziția 4, pare a fi ușoară, în realitate ea a dat mult de lucru cercetătorilor, pentru că, în prezența reactivilor obișnuiți de ciclizare-clorură de tionil, triclorură de fosfor, clorură de acetyl, anhidridă acetică —, formarea ciclului β -lactamic nu era realizabilă, datorită instabilității penicilinei în prezența reactivilor acizi și a produșilor secundari ai reacției. De aceea, s-a recurs la agenții neutri de ciclizare, întrebuițați de obicei la sinteza peptidelor: etoxiacetilenă, ftaloilglicina și N, N' carbonildiimidazolul. Acești reactivi au permis ciclizarea urmărită, dar cu randamente extrem de reduse (0,29% cu etoxiacetilenă). Cu mai mult succes s-a folosit N,N'-diciclohexilcarbodiimida, sau N,N'-diizopropilcarbodiimida. Cu acești agenți s-a constatat că ciclizarea se realizează ușor la temperatura camerei, în soluție de dioxan-apă și într-un timp foarte scurt. Reacția decurge în condiții mai favorabile, cînd se lucrează în soluții foarte diluate (0,3%) și se prelungește timpul de reacție, pentru perfectarea ei. Astfel, dacă pentru un timp de reacție de 20 la 25 minute, se obține un randament de 4—5%, prin mărirea timpului de reacție la 33 ore, întrebuițînd patru echivalenți din aceeași carbodiimidă, randamentul în penicilină V, pentru un produs parțial purificat, se poate ridica între 9 și 11%.

În sinteza de mai sus, acidul fenoximetilpeniciloic (VI), se transformă în sare de potasiu, apoi se realizează ciclizarea cu ajutorul N,N'-diciclohexilcarbodiimidei, formându-se fenoximetilpenicilinatul de potasiu sau penicilina V (VII). Este de menționat că toate fazele descrise în sinteza totală a penicilinei au fost efectuate la temperatura camerei sau sub această temperatură.

O altă cale de obținere prin sinteză a penicinelor a fost indicată de aceiași autori (Sheehan și Henery-Logan) [14] utilizând radicalul tritil ca grup protector a grupării amină a acidului desacilpeniciloic.

Desacilpeniciloatul de metil sau de benzil se tratează cu clorură de tritil, în soluție apoasă, în prezență de dietilamină, obținându-se mono-esterul acidului tritildesacilpeniciloic corespunzător, cu un randament de 35—47%.

Ciclizarea acestui compus se face ușor cu ajutorul N,N'-diizopropilcarbodiimidei. Formarea β-lactamei se realizează cu randament mai mare (67%), în seria esterilor benzilici. Este foarte probabil că prezența în



moleculă a grupărilor tritil și benzil favorizează obținerea de randamente mai mari, grupările voluminoase ușurând formarea ciclurilor mici.

Transformarea esterului metilic sau benzilic în acid 6-tritilamino-penicilanic se realizează prin hidroliza alcalină a esterului respectiv, urmată de acidulare, pentru a obține acidul. Hidroliza esterului în aceste condiții ar părea inexplicabilă, dată fiind sensibilitatea ciclului β-lactamic față de hidroxizii alcalini, dar este totuși posibilă, cunoscută fiind rezistența la saponificare a esterilor acizilor N-tritilaminați, probabil din cauza efectului de protecție al grupării tritil.

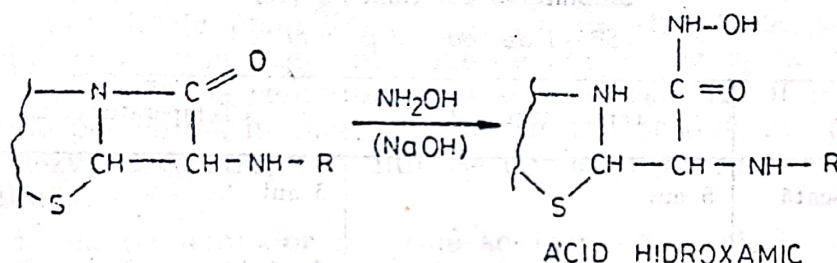
Eliminarea grupării tritil se face la rece, în prezența acidului clorhidric, utilizând alcoolul izopropilic ca solvent. Acidul 6-aminopenicilanic, obținut cu un randament de 44%, este identic cu cel natural și prin condensare cu clorura acidului fenilacetic formează penicilina G, cu un randament de 77%. Din mediul de reacție, penicilina G se izolează

la $+310^\circ$ ($c = 2$, apă). Foarte solubilă în apă, alcool diluat, glicerină, insolubilă în solvenți organici.

Sarea de potasiu a benzilpenicilinei se prezintă ca o pulbere cristalizată, albă, cu însușiri fizico-chimice apropiate de cele ale sării de sodiu, P.t. = 307° , $[\alpha]_D + 263^\circ$ pînă la $+300^\circ$ ($c = 2$, apă). O unitate internațională din sarea de potasiu corespunde activității antibiotice a $0,6 \mu\text{g}$ din standardul internațional, ceea ce este echivalent cu 1595 UI pe mg.

Atît sarea de sodiu — Benzylpenicillinum natricum — cît și cea de potasiu — Benzylpenicillinum kalicum — figurează în Farmacopeea Română ed. a IX-a.

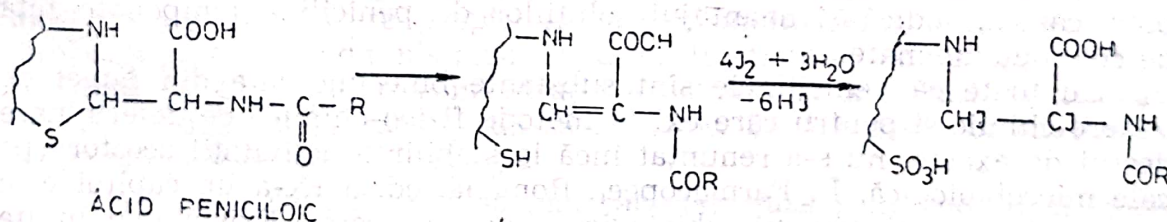
O soluție de penicilină G sodică sau potasică, în prezența unei soluții de clorhidrat de hidroxilamină și de hidroxid de potasiu, după acidulare cu acid clorhidric, se colorează, în roșu-violet, la adăugare de clorură de fier (III). Hidroxilamina se fixează pe ciclul lactamic, pe care îl deschide, formînd acidul hidroxamic corespunzător, care, în mediu acid, în prezența clorurii de fier (III), produce colorația roșie-violetă.



Prin calcinare cu carbonat de sodiu anhidru și solubilizarea reziduului în acid clorhidric, sulful se pune în evidență sub formă de ion sulfat.

Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede, între altele, o serie de teste foarte importante de toxicitate, pirogenitate și sterilitate a penicilinelor, care permit controlul calității acestor antibiotice.

Determinarea cantitativă se poate face printr-o metodă iodometrică, bazată pe următoarele reacții:



Inițial penicilina se hidrolizează în soluție de hidroxid de sodiu conducînd la acid peniciloic. Sub acțiunea iodului, ciclul tiazolidinic se deschide, gruparea tiolică este oxidată la $-\text{SO}_3\text{H}$, iar iodul se adăunează la dubla legătură a compusului rezultat prin deschiderea ciclului tiazolidinic, excesul de iod se titrează cu o soluție de tiosulfat de sodiu.

În această determinare sînt necesari șase echivalenți de iod, pentru a oxida gruparea $-\text{SH}$ la $-\text{SO}_3\text{H}$, și doi echivalenți, care se fixează pe dubla legătură, în total opt echivalenți. Prin metoda menționată, se dozează însă și unele impurități, care provin prin hidroliza penicilinei.

Pentru determinarea gravimetrică a penicilinei G se folosește proprietatea acesteia de a forma, cu 1-etilpiperidina, un precipitat insolubil în soluție de acetat de amil. Are loc o determinare gravimetrică a precipitatului separat.

Se mai poate efectua o dozare spectrofotometrică în U.V.

Sărurile de potasiu sau de sodiu ale penicilinei G sînt foarte stabile în stare uscată, însă umiditatea le inactivează destul de repede. Farmacopeea Română ed. a IX-a admite o pierdere de apă, prin încălzire la 100—105°, de cel mult 10%, la sarea de potasiu, și de cel mult 1,5%, la sarea de sodiu.

Stabilitatea soluțiilor este mult redusă mai ales la pH acid sau alcalin; menținerea stabilității soluțiilor este prelungită dacă se tamponează pH-ul între 4,5 și 7, fiind maximă la pH 6,5. În tabelul următor se găsesc cîteva date în legătură cu stabilitatea sărurilor de potasiu sau de sodiu ale penicilinei G.

Stabilitatea penicilinei G (16)

Săruri de sodiu și potasiu

	Temperatura : 4°	Temperatura : 24—25°
1. Substanță uscată	5 ani	5 ani
2. Soluție		
a) tamponată, pH : 4,5—7, optimum 6,5	cca. 20 zile, pînă la 5% inactivare după două luni, 15—25% inactivare	după 48 ore, 5% inactivare după 7 zile, 10% inactivare după 14 zile, 20—50% inactivare în 48 ore, 50% inactivare.
b) netamponată	stabilitate cca 3, cel mult 7 zile	

Se remarcă excelenta stabilitate a sărurilor uscate de penicilină G potasică sau sodică și avantajul soluțiilor de penicilină tamponate față de cele netamponate.

Cu toate că penicilinele sînt substanțe binecunoscute din punct de vedere chimic și pentru care există metode fizico-chimice de determinare destul de exacte, nu s-a renunțat încă la stabilirea activității acestora pe cale microbiologică. În Farmacopeea Română, ed. a IX-a un capitol este consacrat determinării microbiologice a antibioticelor. Există mai multe metode microbiologice pentru determinarea activității penicilinelor.

Metoda din Farmacopeea Română, ed. a IX-a este o metodă difuziometrică [17 a].

O altă metodă este aceea a diluțiilor seriate (A. Fleming) [17 b] cu ajutorul căreia se determină cantitatea cea mai mică de penicilină, care, în prezența unui bulion de cultură de stafilococi — tulpina *Staphylococcus aureus* S G 511 respectiv 209 P —, împiedică dezvoltarea acestui microorganism. Se fac diluții în serie ale substanței antibacteriene, repartizată în tuburi de hemoliză, care sînt inoculate cu microorganisme test

în cantitate cunoscută, apoi sînt incubate la 37°, timp de 24 ore, după care se citește tubul cu concentrație minimă de antibiotic în care se produce o oprire completă a creșterii microorganismului, lichidul rămî-
nînd limpede.

Această metodă a condus la stabilirea noțiunii de *unitate Oxford* (U.O.): cantitatea cea mai mică de penicilină care introdusă în 50 ml bulion de carne, împiedică dezvoltarea unui stafilococ auriu Oxford, de referință.

Cele două metode descrise au dezavantajul că durează 18—24 ore, timp prea mare pentru a putea urmări procesul de biosinteză industrială a penicilinei. Din această cauză se aplică numai atunci cînd rezultatul urmărit nu cere un termen mai scurt decît cel prevăzut în metodologia respectivă.

O altă metodă, mai rapidă, se bazează pe proprietatea penicilinei de a împiedica creșterea streptococului A β -hemolitic, care se pune în evidență cu ajutorul unei suspensii de 5% globule roșii, din sîngele de berbec. În tuburi de hemoliză, conținînd cîte 1 ml bulion, se introduc cantități crescînde de penicilină, suspensia de streptococ și o cantitate determinată de globule roșii din sînge de berbec, se agită tuburile și se lasă trei ore la 37°, se centrifughează și se citește tubul cu diluția cea mai mică de penicilină, în care hemoliza nu s-a produs, adică tubul unde s-a oprit dezvoltarea streptococului. Se deduce ușor concentrația soluției de penicilină.

Activitatea penicilinelor naturale se instalează relativ repede și cu mare intensitate, după o fază preliminară scurtă, staționară, care poate dura de la 30 la 60 de minute. Această acțiune rapidă și energică se manifestă mai ales asupra germenilor în faza de multiplicare; dimpotrivă, în stadiul de repaus al germenilor, activitatea penicilinelor este mult mai redusă. La concentrații ridicate, durata fazei preliminare, staționare, este scurtată și activitatea penicilinelor devine bactericidă. Această activitate, ca dealtfel a tuturor antibioticelor, nu este niciodată totală și, în cel mai bun caz, duce la distrugerea a peste 99% din germeni, după care intervin mecanismele de apărare proprii ale organismului. Este deci necesar ca antibioticul să se administreze în doze fracționate, astfel încît să se realizeze în organism o concentrație constantă și suficient de ridicată pentru ca activitatea bactericidă să aibă loc. Fără această precauție, infecția își va face din nou apariția.

Activitatea penicilinelor se mai caracterizează prin: modificări morfologice la nivelul membranei bacteriene, întovărășite de fenomenul final de liză; acțiune selectivă și toxicitate puternică față de germeni și lipsă de activitate asupra celulelor țesuturilor organismului.

Penicilina G și, în general, penicilinele naturale, sînt active față de unii coci și bacterii grampozitive. Astfel, streptococii, pneumococii, stafilococii, sînt extrem de sensibili, enterococii făcînd excepție. Dintre bacteriile grampozitive asupra cărora penicilinele naturale sînt active, menționăm bacilul cărbunos (*Bacillus anthracis*), speciile de *Clostridium*, bacilul difteriei etc.

Gonococul și meningococul, cocci gramnegativi, sînt puternic influențați de peniciline, ca și unele spirochete (*Treponema pallidum*, *Leptospira* etc.), de asemenea sînt sensibile unele specii de *Haemophilus* (*H. influenzae*) și *Salmonella* (*S. typhosa*).

Virusurile mari, în special cele ce produc psitacoza și limfogranulomatoza, sînt foarte sensibile la acțiunea penicilinelor naturale, spre deosebire de virusurile mici asupra cărora aceste antibiotice nu au nici o activitate, de asemenea, sînt inactice față de protozoare și de majoritatea microorganismelor gramnegative, ca și de bacilii acido-rezistenți (bacilul Koch, bacilul leprei).

Indicațiile terapeutice principale ale penicilinelor sînt deci infecțiile cu coci: stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi, gonococi, în general, toate infecțiile provocate de germeni penicilino-sensibili.

Penicilina este un antibiotic cu o toxicitate scăzută, încît organismul poate suporta administrarea de cantități foarte mari, pînă la 50 milioane unități pe zi și, uneori, chiar mai mult. În unele cazuri pot apărea însă tulburări, fie din cauza intoleranței locale, de obicei trecătoare, fie din cauza fenomenelor alergice, care pot fi foarte grave.

Fenomenele alergice provocate de penicilina G se datoresc prezenței unei impurități, cu greutate moleculară mare, de natură proteică, care a fost izolată din penicilina G din comerț, fie prin cromatografie pe coloană, întrebuintînd ca fază staționară Sephadex fie prin dializă, fie prin precipitare cu sulfat de amoniu. În constituția ei se semnalează prezența glucidelor aminate. Impuritatea proteică provine din faza de biosinteză fermentativă a penicilinei G, prin combinarea acidului peniciloic cu proteinele din bulionul de cultură sau cu cele miceliene.

Impuritatea proteică nu este în întregime responsabilă de apariția fenomenelor alergice. S-a mai constatat că, prin conservare, penicilina purificată provoacă un răspuns anafilactic cutanat la cobaii sensibilizați cu antiser specific peniciloinat. Această reacție anafilactică este determinată de o substanță cu greutate moleculară mai mare decît a penicilinei G, care derivă din molecula ei însăși, fiind un produs de polimerizare în constituția căruia intră și sulful.

Acidul 6-aminopenicilanic poate conține și el o impuritate de natură proteică, care provine de la preparare, mai precis, ca urmare a metabolismului germenului *Escherichia coli*, prezent prin amidaza pe care o conține, impurificînd penicilina G în timpul procesului de dezacilare a acesteia din urmă.

Trebuie menționat că există posibilitatea de a prepara penicilina G pură, lipsită de fracțiunea alergenică; se folosește în tratamentele ce necesită antibioticul pur, cunoscut sub denumirea comercială de Purapen G.

Penicilina se administrează mai ales intramuscular sau în perfuzii. Dintre penicilinele naturale, penicilina V, rezistentă față de lichidele acide ale tractului digestiv, se poate administra oral sub formă de comprimate.

Penicilinele sînt incompatibile cu alcoolii (etilic, glicerina, polietilen-glicolul etc.), cu oxidanții (permanganatul de potasiu, hipocloritul de sodiu sau potasiu, apa oxigenată etc.), cu soluții acide sau bazice și cu diferite metale.

Industria noastră de medicamente produce penicilina G, sub formă de sare de potasiu, în flacoane multidoze, de 200.000, 400.000, 1.000.000 sau 5.000.000 U.I., și sub formă de sare de sodiu, în flacoane conținând 5.000.000 U.I. Fenoximetilpenicilina sau penicilina V se condiționează în comprimate, care conțin 100.000 sau 200.000 U.I.

Se administrează la adult câte 30.000—50.000 U.I. pe cale intramusculară, la interval de trei sau patru ore. În infecții mai grave — septicemii, endocardită lentă — dozele sînt de 500.000—1.000.000 U.I., la interval de trei sau șase ore. Se poate introduce și intrarahidian cel mult câte 10.000 U.I., o dată pe zi, în soluții cu cel mult 1.000 U.I./ml, în total se pot face trei sau patru injecții intrarahidiene.

Sarea de potasiu a penicilinei G se mai poate administra în soluții de glucoză 5%, de asemenea, intrapleural, 50.000—100.000 U.I. în 5—10 ml ser fiziologic.

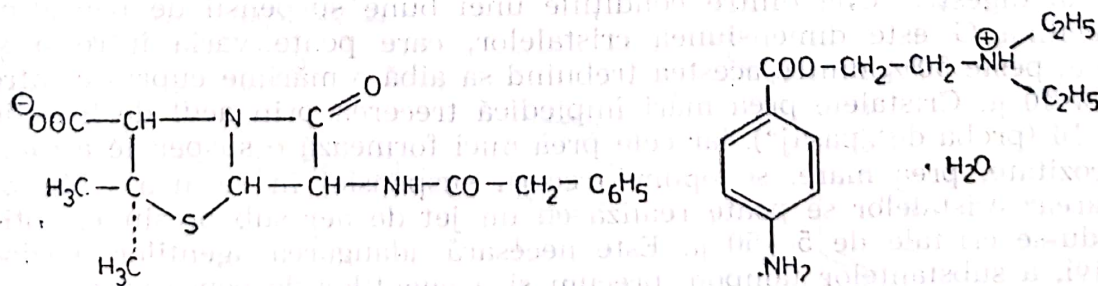
Aceeși cantitate se poate dizolva în 1—2 ml ser fiziologic, fiind folosită sub formă de aerosoli.

Penicilina V se administrează la adulți câte un comprimat la trei sau patru ore, iar la copii, în vîrstă de peste un an, jumătate comprimat la patru ore. Această penicilină naturală este fabricată de industria noastră de medicamente la Fabrica de Antibiotice Iași.

2.2.1.1.2. *Peniciline cu acțiune prelungită.* Avînd în vedere eliminarea rapidă și masivă a penicinelor prin rinichi și pentru a menține în sînge o concentrație terapeutică în jur de 0,03 U.I./ml este necesară administrarea penicilinei în mod ritmic, ceea ce constituie un inconvenient pentru bolnav. O problemă astăzi rezolvată a fost obținerea unor peniciline cu remanență mare în organism, realizînd, cu o singură doză administrată, o concentrație terapeutică utilă, pentru un timp mai îndelungat.

La început s-au preparat suspensii de penicilină în amestecuri de uleiuri sau în stearat de aluminiu, forme de administrare care nu s-au dovedit a fi corespunzătoare. Din această cauză studiile au fost orientate spre obținerea unor combinații ale penicilinei mai greu solubile, care să corespundă scopului propus. În acest sens, o largă apreciere o au procainpenicilina și benzatinpenicilina.

2.2.1.1.2.1. Procainpenicilina G; D.C.I.; D.R., Penicillinum G procainicum, Benzylpenicillinum procainicum. Cristalizează cu o moleculă de apă și se poate obține din penicilina G și clorhidratul de procaină. Conține în



jur de 1.000 U.I./mg, P.t. = 106—110° (desc.), solubilă în apă în jur de 0,4 g la 100 ml, de circa două ori mai solubilă în alcool, solubilă în cloroform.

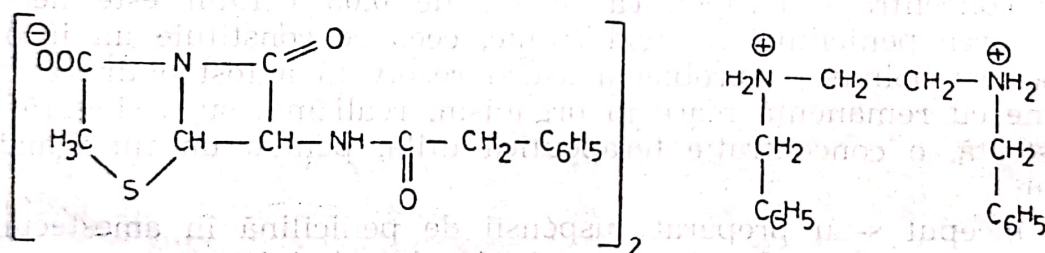
Se prepară dizolvând în apă una din sărurile penicilinei G cu etil-piperidină, trietilamină sau ciclohexilamină etc. și tratând soluția obținută cu clorhidrat de procaină; precipitatul de procainpenicilină se spală cu apă și se usucă în vid. Condițiile în care se efectuează reacția de mai sus trebuie să fie alese în așa fel încât dimensiunea cristalelor obținute să fie suficient de mică pentru a putea trece prin acul de seringă nr. 16.

Se condiționează în flacoane sub formă de pulvere uscată, care, în momentul întrebuintării, se transformă în suspensie apoasă. Aceste suspensii se pot conserva la temperatura camerei, timp de opt zile, iar, la rece, trei săptămâni.

După gravitatea infecției se pot administra i.m., o dată sau de două ori pe zi, 300.000—600.000 U.I., în asociație cu penicilina G.

Procainpenicilina G este înscrisă în Farmacopeea Română ed. a IX-a, iar preparatul românesc, Efitard, conține 300.000 U.I. de procainpenicilină G și 100.000 U.I. de penicilină G potasică, asociație care permite ca, pe lângă acțiunea lentă a procainpenicilinei, să se exercite și acțiunea rapidă a penicilinei G potasice, necesară în infecții grave.

2.2.1.1.2.2. Benzatinpenicilina G (D.C.I.), Benzilpenicillinum benzathenicum, N,N'-dibenziletildiaminodipenicilină G, Moldamin (D.R.), Extencilina, Tardocilina, Penadur. Este o sare a penicilinei G cu N,N'-dibenzil-



etilendiamina. Pulvere albă ce trebuie să conțină teoretic 1307 U.I./mg, dar, de obicei, valoarea acestei forme de penicilină corespunde la circa 1050 U.I./mg. Solubilitatea în apă este în jur de 0,3 mg/ml la 28°, foarte redusă în benzen, mai solubilă în metanol, etanol etc.

Din cauza slabei sale solubilități se întrebuintează sub formă de suspensii în apă distilată, pentru administrarea, pe cale intramusculară, în injecții profunde. Această penicilină „depôt” nu este inactivată de tractul digestiv. Una dintre condițiile unei bune suspensii de benzatinpenicilină G este dimensiunea cristalelor, care poate varia între 5 și 150 μ , peste 50% dintre acestea trebuind să aibă o mărime cuprinsă între 20 și 40 μ . Cristalele prea mari împiedică trecerea prin acul de injecție Nr. 16 (proba de „pasaj”), iar cele prea mici formează o suspensie a cărei vâscozitate, prea mare, se opune trecerii suspensiei în seringă. „Micro-nizarea” cristalelor se poate realiza cu un jet de aer sub presiune, obținându-se cristale de 5—50 μ . Este necesară adăugarea agenților tensio-activi, a substanțelor tampon, precum și a agenților de conservare.

Principiul preparării benzatinpenicilinei G este următorul: soluția apoasă de penicilină G potasică este pusă în contact cu soluția de diacetat de N,N'-dibenziletildiamină, se formează un precipitat de benzatinpenicilină G, care se izolează pe filtru și se spală cu apă distilată apirogenă. Precipitatul format se omogenizează mecanic cu o soluție, care conține agentul tensioactiv și tampon de citrat de sodiu, iar precipitatul astfel tratat se usucă în vid, se cerne apoi și se conservă în borcane sterile. Toată operația se realizează în condiții de asepsie perfectă. Un alt procedeu realizează operația de mai sus în acetonă diluată, la o temperatură cuprinsă între 0 și 5°. După obținerea precipitatului se adaugă tween 80 și un amestec tampon de acid citric-citrat de sodiu.

Este neapărat necesar ca forma cristalelor să fie lamelară și nu aciculară, formă de cristale care dă suspensii vâscoase. Unele procedee întrebuințează acoperirea cristalelor de benzatinpenicilină cu un strat de lecitină, ca agent de înmuiere. Operațiunea aceasta se realizează pulverizând precipitatul cristalin cu o soluție de lecitină în eter.

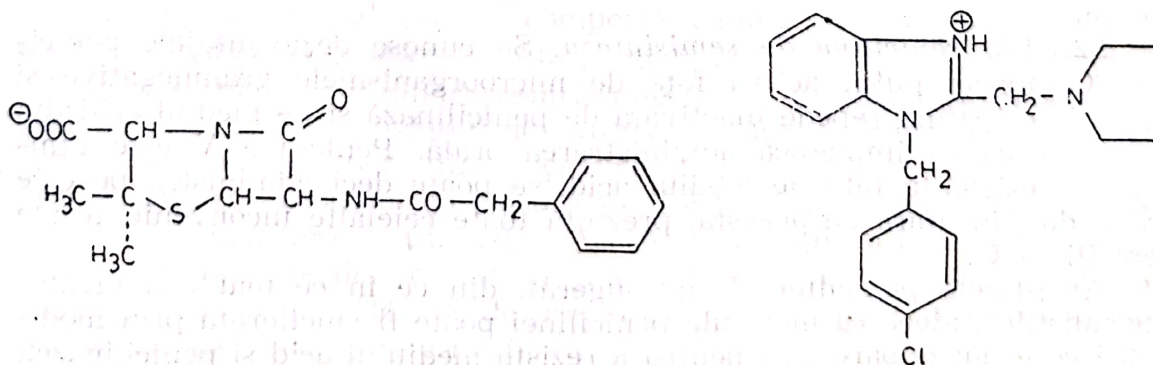
Moldamina fabricată în țara noastră, se condiționează în flacoane de 600.000 U.I. și de 1.200.000 U.I., conținând ca tampon citratul trisodic, iar ca agent de înmuiere lecitina. Controlul calității moldaminei prevede, între altele, determinarea microscopică a mărimii cristalelor, determinarea benzatinpenicilinei, care se face la spectrofotometru, la lungimea de undă de 262 nm, și o probă de pasaj care verifică trecerea în seringă a suspensiei prin acul de injecție nr. 16.

Deoarece benzatinpenicilina nu este descompusă de către sucurile digestive, decît într-o proporție mică, se poate administra oral.

Se condiționează sub formă de comprimate a 200.000 U.I. sau sub formă de suspensie, care conține 150.000 U.I. pentru o linguriță, foarte potrivită pentru administrarea la sugari.

Indicațiile terapeutice ale benzatinpenicilinei sînt acelea ale penicilinelor și se administrează intramuscular profund, la circa cinci zile interval.

2.2.1.1.2.3. Clemizolpenicilina (D.C.I.), Megacilină, Belocilină, Neofenil, este o sare a penicilinei G cu clemizolul, 1-(p-clorbenzil)-2-(1-pirolidilmetil)-benzimidazol.



Produs cristalizat, P.t. = 144—145°, cu o solubilitate redusă în apă, de 20 de ori inferioară procainpenicilinei. Solubilitatea în apă la 28°, 0,25—0,3 mg/1 ml, se mărește prin adăugarea de polivinilpirolidonă sau de carboximetilceluloză. Clemizolpenicilina este puțin solubilă în acetonă, dioxan, ușor solubilă în metanol, etanol și în mono și dimetilformamidă.

Ca efect antibacterian, activitatea acestui derivat se ridică la 903 U.I. pe mg și se suprapune peste cel al procainpenicilinei, avînd în plus activitate antifungică, care se traduce prin inhibiția creșterii speciilor de *Tricophyton*, *Microsporon* și *Epidermophyton*, în concentrații mai mari de 100 μg/ml.

Importantă este acțiunea prelungită, superioară a clemizolpenicilinei, după cum reiese din următorul tabel:

	24 ore	48 ore	72 ore	96 ore
Clemizolpenicilina	0,183	0,094	0,051	0,03 UI/ml
Procainpenicilina	0,133	0,102	0,014	0,01 UI/ml

Valorile acestui tabel sînt obținute după administrarea parenterală a unei singure doze de cîte o megaunitate (1.000.000 U) de clemizolpenicilină și procainpenicilină, urmată de determinarea cantitativă a antibioticului în sînge după numărul de ore menționat în tabel. Se constată că doza minimă terapeutică pentru penicilină (0,03 U.I./ml) este realizată de clemizolpenicilină după 96 ore de la administrare, ceea ce dovedește acțiunea eficientă și prelungită a acestui derivat. Cu clemizolul, substanță cu proprietăți antihistaminice, penicilina formează o asociație. Aceasta este caracterizată experimental prin acțiunea sa de protecție asupra șoarecelui sensibilizat cu ser de cal, prin următoarele valori comparative; pe lotul martor se înregistrează o mortalitate de 77,4% prin șoc anafilactic, după tratament cu procainpenicilină, procentul de mortalitate se reduce la 72,7%, iar prin protecție cu clemizolpenicilină la 24,2%.

Se administrează sub formă de suspensii în apă distilată, pe cale intramusculară, amestecuri de clemizolpenicilină G sodică în diferite proporții: 300.000 U clemizolpenicilină G + 100.000 U penicilină G (Neopenil) sau 800.000 U clemizolpenicilină G + 200.000 U penicilină G (Megacilina).

2.2.1.1.3. *Peniciline de semisinteză.* Se cunosc dezavantajele penicilinei G, foarte puțin activă față de microorganisme gramnegative și foarte labilă, fiind repede inactivată de penicilinază și de mediul acid din stomac, ceea ce împiedică administrarea orală. Penicilina V este dimpotrivă rezistentă față de mediul acid, se poate deci administra pe cale orală, dar, în afară de aceasta, prezintă toate celelalte inconveniente ale penicilinei G.

Avantajele penicilinei V au sugerat, din ce în ce mai convingător specialiștilor, ideea că molecula penicilinei poate fi ameliorată prin modificări corespunzătoare, atît pentru a rezista mediului acid și penicilinazei,

cit și pentru lărgirea spectrului bacterian către zona germenilor gram-negativi.

La această observație s-a adăugat și faptul alarmant, constatat din ce în ce mai frecvent în penicilinoterapia infecțiilor bacteriene, privitor la rezistența tot mai accentuată față de penicilină a stafilococilor producători de penicilină. Astfel s-au creat penicilinele semisintetice, prin acilarea grupei amino a acidului 6-aminopenicilanic.

Astfel de antibiotice constituie un capitol nou și cu un viitor foarte promițător pentru terapie.

Încă din anul 1957, așa cum s-a expus anterior, J. C. Sheehan și K. H. Henery-Logan [14] au preparat prin sinteză acidul 6-aminopenicilanic, ca fază intermediară în obținerea benzilpenicilinei, arătând calea de urmat pentru realizarea penicinelor de semisinteză. Considerând acest acid ca o substanță de bază pentru prepararea altor peniciline, este de la sine înțeles că nerentabilitatea sintezei totale a penicinelor a oprit progresele ulterioare în chimia acestor antibiotice.

Odată însă cu izolarea acidului 6-aminopenicilanic de către F. R. Batchelor și colab. [18], acid aflat printre produșii de biosinteză ai penicilinei, numeroase studii au fost inițiate pentru obținerea sa în condiții economice favorabile pe cale biologică.

Acidul 6-aminopenicilanic a fost obținut încă din anul 1950 de către cercetătorii japonezi Sakaguchi și Murao [19] prin dezacilarea și descompunerea benzilpenicilinei prin penicilinază, dar importanța acestei descoperiri n-a fost sesizată la justa ei valoare, trecînd neobservată.

La început colectivul condus de F.R. Batchelor, urmîrea obținerea, pe cale de biosinteză, a unei peniciline care să aibă în structura sa chimică o grupare destul de reactivă pentru a da naștere ulterior la peniciline noi. Această penicilină era p-aminobenzilpenicilina sau penicilina T, iar gruparea reactivă era funcția amină. Pentru prepararea acestei peniciline s-a utilizat ca precursor acidul p-aminofenilacetic sau amida sa; aceeași penicilină s-a putut obține ușor prin reducerea p-nitrobenzilpenicilinei, preparată la rîndul său întrebuintînd ca precursor acidul p-nitrofenilacetic.

În cursul acestor studii s-a mai observat că, în absența precursorului, dozajul chimic al lichidului de cultură arăta, în mod constant, valori mai mari decît determinările biologice, ceea ce indica, în mod evident, formarea unei substanțe care se comportă chimic ca penicilina, dar care posedă o foarte slabă activitate antibacteriană.

Pe de altă parte, din cercetări anterioare se cunoaște faptul că, în absența precursorilor, lichidul de cultură, tratat cu clorura acidului fenilacetic, forma benzilpenicilina, ceea ce permitea să se tragă concluzia importantă, că în mediul de cultură se află prezentă fracțiunea din molecula penicilinei, fără lanțul acilat. Aceste observații au condus la izolarea acidului 6-aminopenicilanic și la purificarea sa prin cromatografie pe coloană. Însă, pe această cale de preparare, randamentele în acid 6-aminopenicilanic pur erau foarte mici.

Se cunoștea încă mai de mult [19], că o serie de ciuperci — specii de *Penicillium* și *Aspergillus* — conțineau enzime, care scindau molecula penicilinelor la nivelul grupării amidă; aceste amidaze, au fost cercetate în mod sistematic în diferite microorganisme, fiind găsite în actinomicetele izolate din sol.

Amidazele reacționau ușor cu penicilina V, mai greu cu penicilina G (G. N. Rolinson și colab.) [20]. Cercetări ulterioare au arătat că unele tulpini de *Escherichia coli* elaborează o amidază intracelulară, care eliberează foarte ușor, și cu un randament ridicat, acidul 6-aminopenicilanic din peniciline. Este principiul metodei de preparare industrială a acestui acid, prin scindarea moleculei de penicilină G. Penicilinamidazele se mai găsesc și în alte microorganisme, cum ar fi: *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus alcaligenes faecalis*, în diferite specii de stafilococi etc.

Se cunosc două feluri de penicilinacilaze: acelea conținute de către unele ciuperci (actinomicete) și fungi, care scindează în special cu mai multă ușurință, penicilinele alifaticе, cum sînt de exemplu, penicilinele F, dihidro F, K și O, și o altă categorie, de origine bacteriană, care descompun mai ales arilpenicilinele, cum ar fi benzilpenicilina, dar cu acțiune mult mai lentă și greoaie asupra penicilinelor alifaticе.

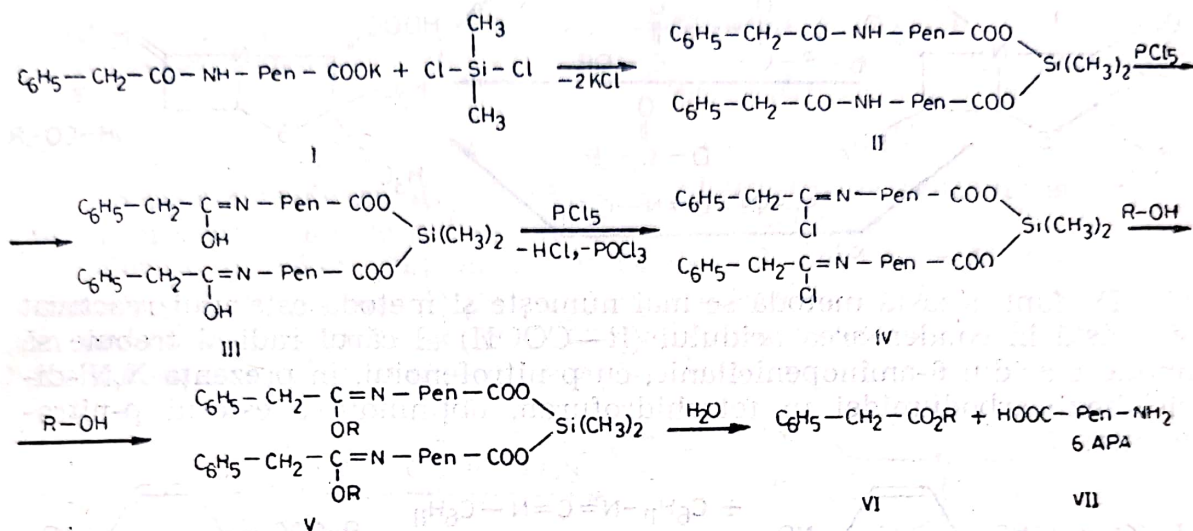
Prepararea industrială a amidazei constă într-un proces de fermentație în care mediul de cultură utilizat conține în principal peptonă, extract de porumb, ulei, fenilacetamidă și clorură de sodiu, iar microorganismul întrebuintat în mod obișnuit este *Escherichia coli*. Fermentația se conduce la temperatura de circa 30° și la pH 8, durata medie fiind de aproximativ douăzeci de ore. După terminarea procesului, urmărit printr-o serie de teste, se filtrează, iar masa bacteriană obținută servește la scindarea penicilinei G, în acid fenilacetic și acid 6-aminopenicilanic.

Această scindare are loc, sub agitare, la o temperatură în jur de 40° și la un pH nu mult peste neutralitate; operațiunea durează cîteva ore. Conținutul vasului de reacție se răcește și se filtrează, reținîndu-se lichidul, în care se găsește un amestec de acid 6-aminopenicilanic și penicilina G, nereacționată, care se extrage cu un solvent corespunzător. Soluția apoasă rămasă se tratează cu hidroxid de sodiu pînă la neutralitate, se concentrează în vid la o temperatură joasă, se decolorează cu cărbune și după acidulare cu un acid mineral, acidul 6-aminopenicilanic precipită.

— Scindarea moleculei de penicilină în vederea obținerii acidului 6-aminopenicilanic s-a realizat mult timp pe cale enzimatică grație penicilamidazelor. Fiind un procedeu costisitor, s-a cercetat găsirea altor metode mai moderne, mai rentabile, studiindu-se mecanismul acestei scindări prin mijloace chimice. Această operație se poate realiza cu ajutorul sărurilor de siliciu ale penicilinei, după schema următoare de reacție, în care în vederea urmăririi cu mai multă claritate a fazelor acestui proces, s-au scos în evidență fracțiunile din moleculă interesate, adică funcțiunea carboxil din poziția 3 și lanțul lateral grefat în 6, în așa fel

incît sarea de potasiu a benzilpenicilinei se reprezintă schematic astfel: $C_6H_5CH_2CO-NH-Pen-COOK$.

Sarea de potasiu a benzilpenicilinei se tratează cu dimetildiclorosilan (I) sau trimetildiclorosilan, metiltriclorosilan, trietilclorsilan etc., [48], formîn-



du-se un sililester (II), care, sub influența pentaclorurii de fosfor, trece într-un enol (III); acesta se clorurează dînd o iminoclorură (IV), apoi, în prezența unui alcool, se transformă într-un iminoeter (V), intermediar care sub influența apei, se descompune într-un fenilacetat (VI), și acid 6-aminopenicilanic (VII).

Printr-o tehnică foarte asemănătoare, aplicînd același principiu, se obține acidul 7-aminocefalosporanic, necesar realizării cefalosporinelor de semisinteză, plecînd de la diferite cefalosporine (vezi cap. 2.2.2.3.2.).

Acidul 6-aminopenicilanic este o substanță cristalizată, P.t. = 209—210° (desc.), $[\alpha]_D^{31} + 273^\circ \pm 5$ ($c = 1,2$ HCl 0,1 N) înzestrată cu proprietăți antibacteriene mult mai slabe decît ale benzilpenicilinei. Este repede descompus de hidroxizii alcalini și de penicilinază, dar este destul de stabil față de acizi, el însuși fiind un acid puternic.

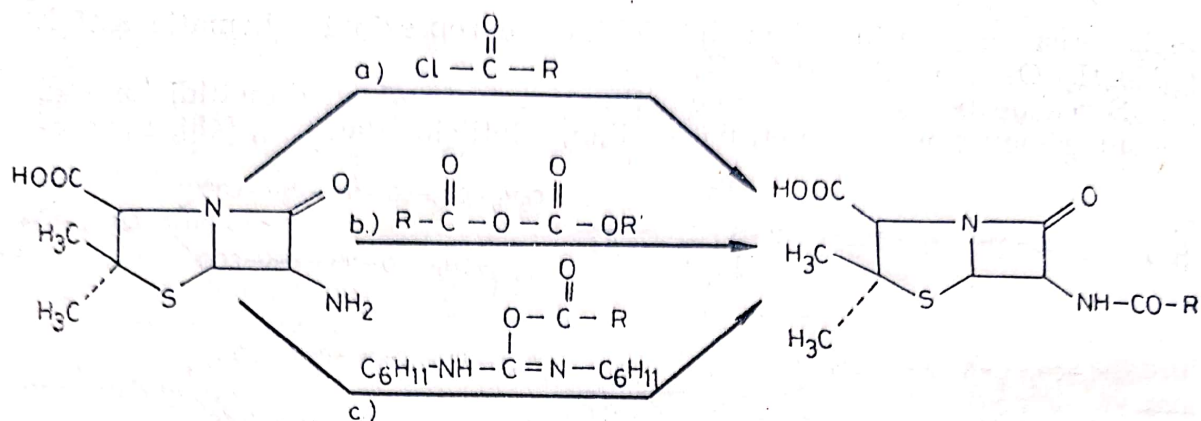
Metoda generală de obținere a penicinelor semisintetice constă în acilarea acidului 6-aminopenicilanic.

Această acilare se poate realiza:

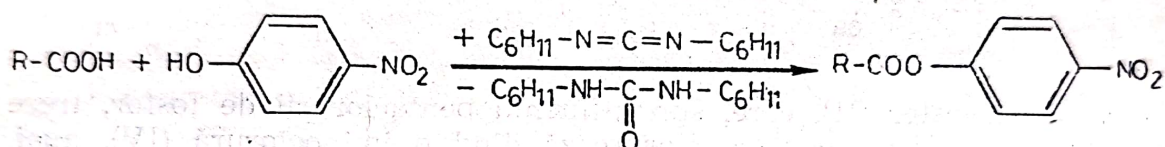
- a) cu cloruri de acizi sau anhidride acide;
- b) cu anhidride mixte obținute din acidul respectiv și esterul acidului clorocarbonic, în prezență de trietilamină*;
- c) prin compusul rezultat din reacție dintre N,N'-diciclohexilcarbodiimida și acidul care se găsește în constituția penicilinei semisintetice**.

*) Conform reacției: $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OH + Cl-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR' \rightarrow R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR'$

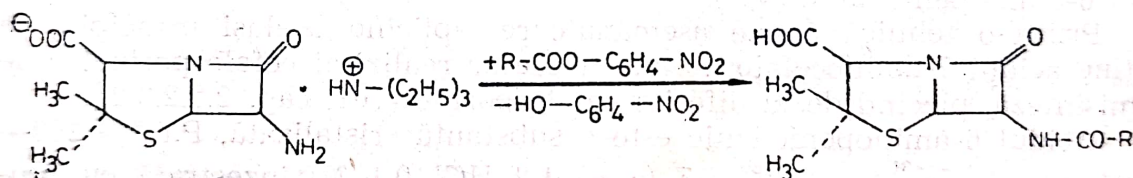
**) După reacția: $\langle \rangle - N=C=N - \langle \rangle \xrightarrow{R-COOH} \langle \rangle - NH - \overset{\overset{O-C-R}{\parallel}}{C} = N - \langle \rangle$



De fapt această metodă se mai numește și metoda esterului reactivat și constă în condensarea acidului ($\text{R}-\text{COOH}$) al cărui radical trebuie să amideze acidul 6-aminopenicilanic, cu *p*-nitrofenolul, în prezența *N,N'*-diciclohexilcarbodiimidei în tetrahidrofuran, obținându-se esterul *p*-nitrofenilic:



care se face să reacționeze în mediu de diclormetan cu sarea de trietilamoniu a acidului 6-aminopenicilanic, conform reacției:



Prin metoda de mai sus se elimină prezența clorurei de acid, care în unele cazuri nu se poate întrebuița.

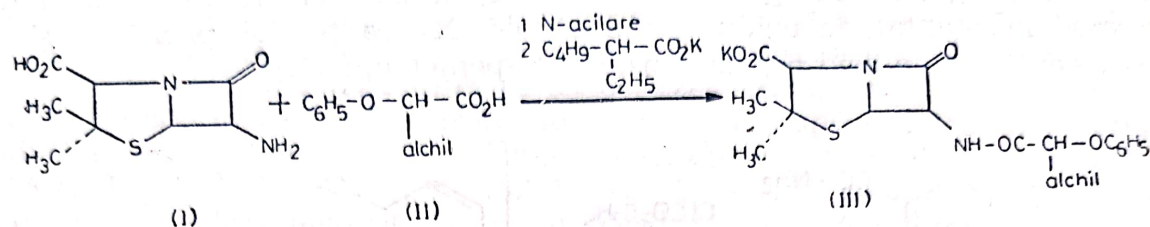
Așa cum s-a menționat, reacțiile indicate mai sus constituie tipuri de reacții generale, în care se încadrează metodele de preparare a numerelor peniciline semisintetice.

Acilarea acidului 6-aminopenicilanic (6-APA) depinde de proprietățile particulare ale grupării acilante, precum și de sensibilitatea sistemului β -lactamic, caracteristici care obligă la stabilirea unor condiții favorabile de reacție, foarte precise și blinde, necesare efectuării acestei reacții.

Astfel, Perron și colab., [39] au realizat acilarea cu o varietate de acizi DL, L sau D-ariloxialcanoici, fie prin intermediul clorurilor de acid respective, fie prin metoda anhidridelor mixte, așa cum s-a menționat mai sus.

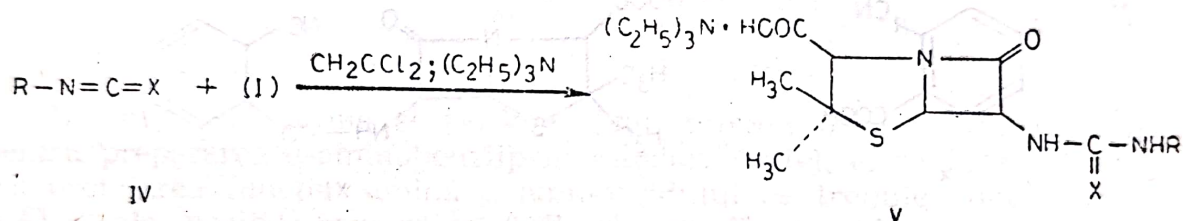
Pe când acilarea cu ajutorul clorurilor de acid se efectuează în acetonă apoasă, în prezența carbonatului acid de sodiu, în scopul respectării integrității ciclului β -lactamic, acilarea prin anhidridele mixte se reali-

zează în solvenți neapoși, în prezența trietilaminei. Reacția de acilare se poate reprezenta schematic astfel:



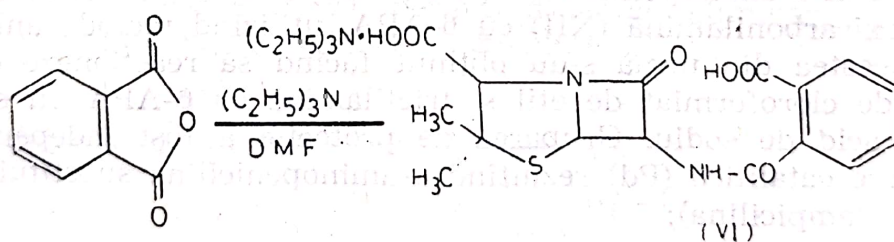
În plus este de menționat că 2-etilhexanoatul de potasiu servește la prepararea sărurilor de potasiu ale penicilinelor obținute.

Perron și colab. [40] au arătat că 6-APA reacționează ușor cu izocianatii și izotiocianatii (IV), în dimetilformamidă sau clorură de metilen, în prezența unui exces de trietilamină, formînd penicilinați de trietilamoniu6-ureida substituită sau respectiv 6-tioureida (V) substituită:

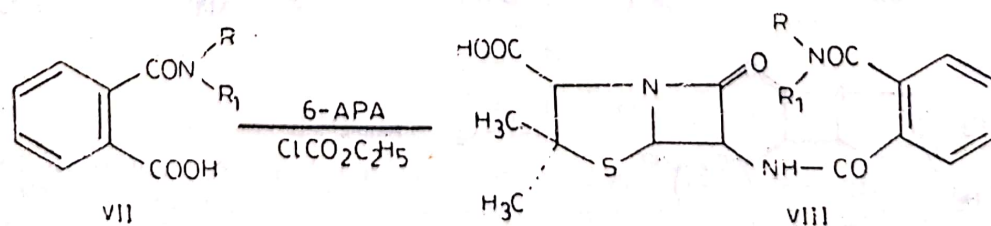


R = alchil sau aril ; X = O sau S

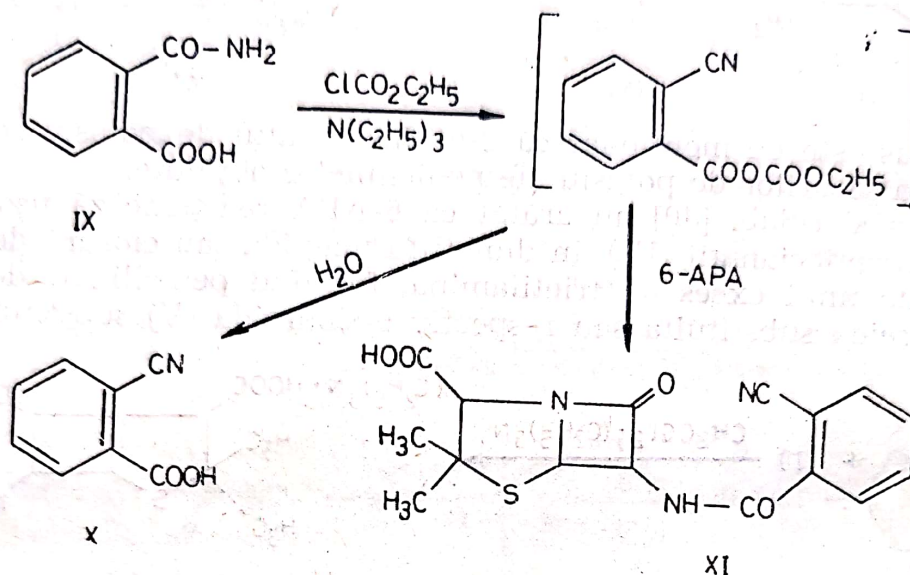
Aceiași cercetători tratează 6-APA cu o varietate de anhidride ciclice, în dimetilformamidă și în prezența trietilaminei, obținînd sărurile de monotrietilamonium ale carboxipenicilinelor cristalizate corespunzătoare (VI):



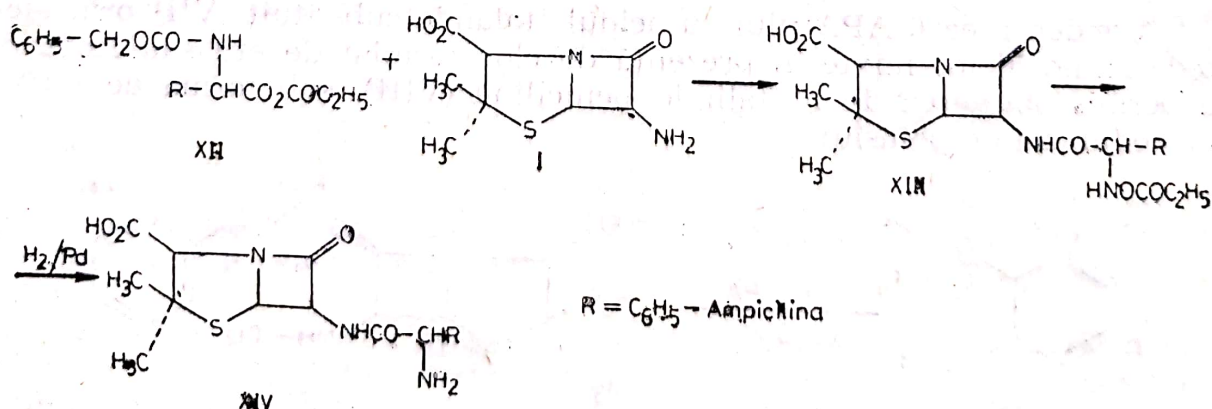
Condensarea 6-APA-ului cu acidul ftalamic substituit (VII) prin metoda anhidridelor mixte în prezență de cloroformiat de etil sau izobutil, a permis obținerea de N-ftalimid peniciline (VIII), sub formă de săruri de sodiu sau de potasiu:



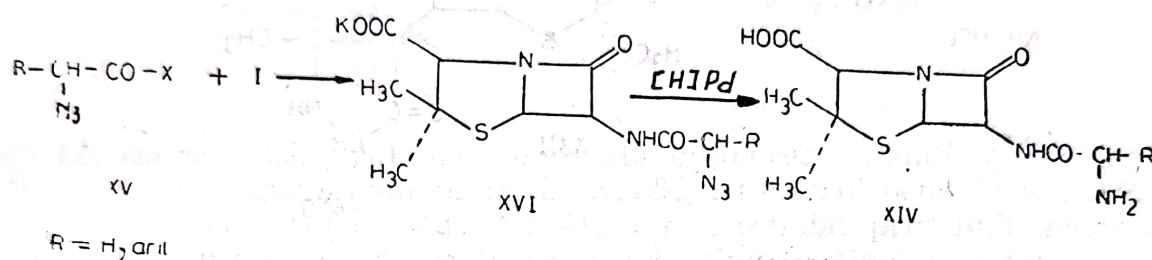
Dacă, după cum se constată, reacția precedentă se petrece normal, cu derivații acidului ftalamic N-substituit, în schimb condensarea cu acidul ftalamic (IX), nu decurge în mod analog, anhidridele mixte conducând, în mod neașteptat, la acidul cianobenzoic (X), ca produs principal, și o mică cantitate de acid 6-(cianbenzamido)-penicilanic (XI).



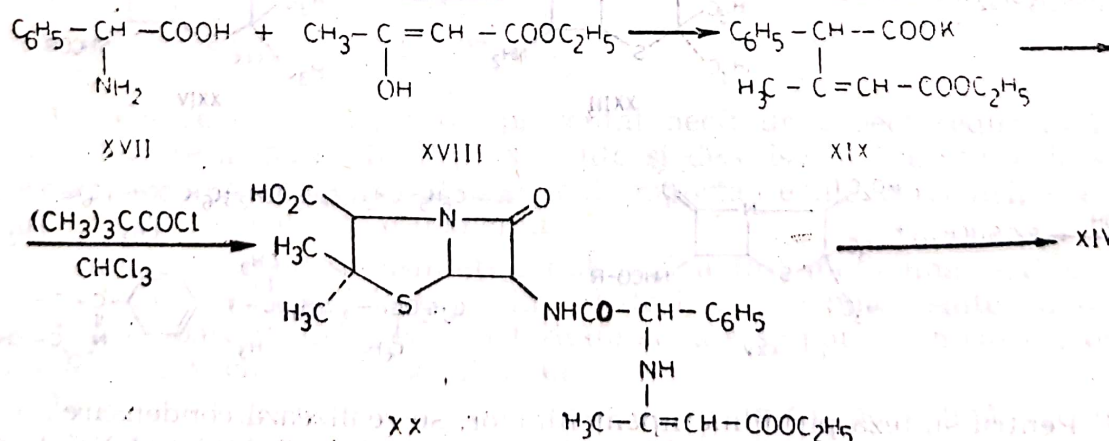
Doyle și colab. [41] au descris sinteza unei serii întregi de L(+) și D (—) α -aminobenzilpeniciline, dintre care cea mai valoroasă s-a dovedit a fi D (—)- α -aminobenzilpenicilina (ampicilina) antibiotic asupra căruia vom reveni. De o manieră generală, reprezentanții acestei serii de N-benziloxycarbonil- α -aminopeniciline (XIII), se prepară condensând acizii N-benziloxycarbonilamină (XII) cu 6-APA, utilizând metoda anhidridelor mixte. Acestea din urmă s-au obținut făcând să reacționeze direct un amestec de cloroformiat de etil și trietilamină cu 6-APA, în soluție de carbonat acid de sodiu. Gruparea de protecție a fost îndepărtată prin hidrogenare catalitică (Pd) rezultând α -aminopenicilina substituită (XIV), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ (ampicilina):



Seria α -aminobenzilpenicilinelor dovedindu-se foarte valoroasă a fost în amănunt studiată. Astfel Ekström și colab. [42] au studiat problemele ridicate de selecția grupărilor de protecție, în vederea obținerii penicilinelor de semisinteză. Astfel, ei cercetează posibilitatea formării unor azidoderivați intermediari, capabili să acileze 6-APA, mai ales având în vedere transformarea ușoară prin hidrogenare a grupării azidă la funcția amină. În acest scop, cercetătorii mai sus-citați condensează clorura unui acid azidă (XV) ($X = Cl$) cu 6-APA (I), iar azida intermediară (XVI) obținută, se hidrogenează catalitic cu paladiu sau nichel Raney, obținându-se, în final, α -aminobenzilpenicilina dorită (XIV):

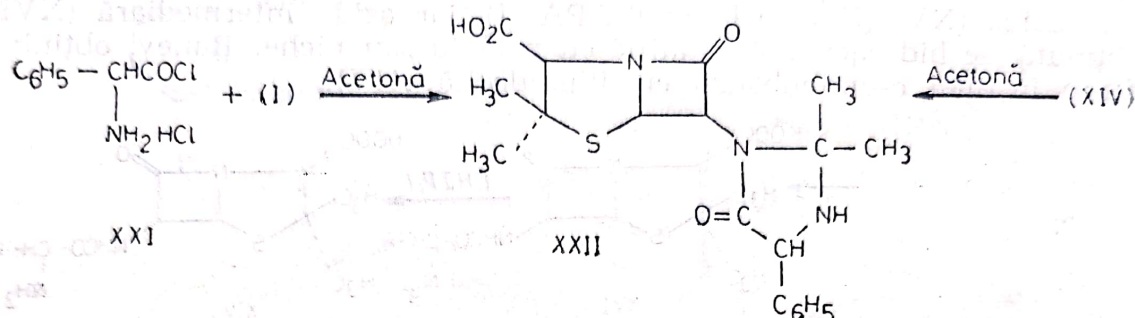


În anul 1965, Dane și Dockner [46] propun o metodă ameliorată pentru prepararea α -aminobenzilpenicilinelor. Astfel, ei se folosesc, pentru protejarea funcției amină a aminoacidului ce trebuie condensat cu 6-APA, de poziția grupărilor β -dicarbonil din acetilacetatul de etil, $CH_3-CO-CH_2-CO_2C_2H_5$. În acest scop D-fenilglicina (XVII) se transformă cu acetilacetatul de etil (XVIII), în XIX, care este convertit în anhidridă mixtă întrebunțind cloroformiatul de etil sau clorura acidului pivalic, reactivi care reacționează imediat cu o suspensie de trietilamină și 6-APA în cloroform. Penicilina protejată (XX) se agită apoi cu un amestec de cloroform-apă (1:1), permițând astfel, eliminarea grupării protectoare și obținerea α -aminobenzilpenicilinei (XIV) cu un bun randament:



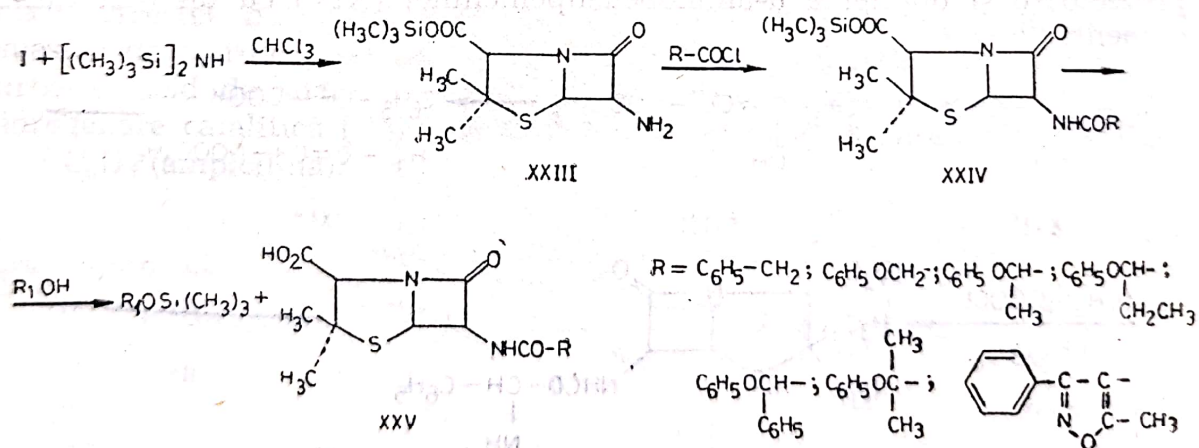
Cînd în reacția de mai sus se întrebunțează o D-fenilglicină neprotejată XXI, în mediu de acetonă apoasă, atunci se obține o imidazolidinonpenicilină, denumită Hetacilina [43] sau acid 6-(2,2-5-oxo-4-fenil-1-imida-

zolidinil)-penicilanic (XXII), P.t. 182,8—183,9°; $[\alpha]_D^{25} + 366^\circ$ ($c = 1$, piridină), antibiotic care, sub formă de sare de potasiu se cunoaște sub denumirile de Hetacilin potassium, Versapen I. M. și Versapen I. V. Acest antibiotic are proprietatea de a da nivele sanguine persistente, avînd deci o acțiune prelungită superioară ampicilinei, în care se dedublează în sînge.



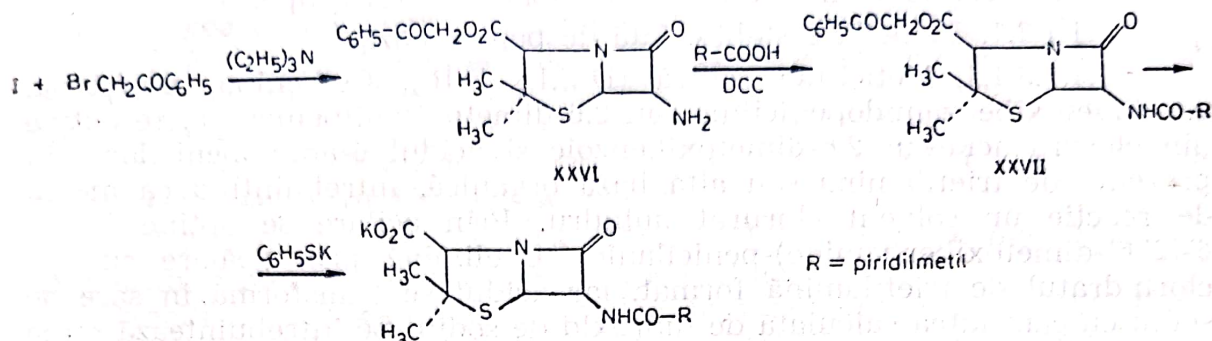
Același produs XXII se obține la condensarea ampicilinei (XIV) cu acetona.

În unele reacții de acilare a fost necesară protejarea grupării carboxil din 6-APA. S-a găsit [44] că esterii trialchilsilil ai 6-APA (XXIII) pot fi ușor obținuți făcînd să reacționeze 6-APA cu hexametildisilazanul, $[(CH_3)_3Si]_2NH$, în mediu de cloroform. În continuare, esterul XXIII a fost acilat, fie prin intermediul clorurilor de acid, fie al anhidridelor mixte. Avantajul acestui ester acilat XXIV, derivat de siliciu, este destul de practic, deoarece gruparea silil din XXIV, a putut fi foarte ușor eliminată, printr-o simplă tratare cu apă; penicilinele rezultate prin acest procedeu s-au obținut cu randamente ridicate între 65 și 98%:

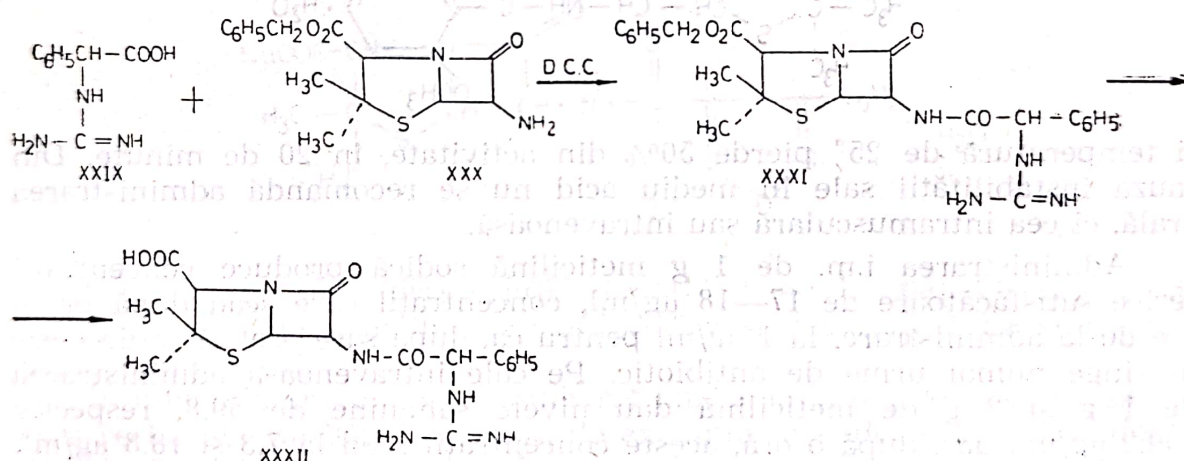


Pentru sinteza piridilmetilpenicilinelor, se realizează condensarea acidului piridilacetic cu fenacilesterul compusului 6-APA (XXIX) în dimetilformamidă, utilizînd dicitlohexilcarbodiimida (D.C.C.) ca agent de cuplare [47]. Spre finalul reacției gruparea protectoare a funcției carboxil (XXVII) a fost eliminată cu tiofenol, sare de potasiu, C_6H_5-SK , în

dimetilformamidă, obținându-se sarea de potasiu cristalizată a penicilinei respective (XXVIII):



Leanza și colab. [45], fac cunoscută obținerea guanidinopenicilinei, cuplând acidul α -guanidinofenilacetic (XXIX) cu esterul benzilic al 6-APA (XXX); intermediarul obținut (XXXI) a fost scindat prin hidrogenoliză catalitică, eliminând gruparea benzil și obținând în final guanidinopenicilina (XXXII).



În cele de mai sus nu s-a prezentat decât un aspect redus față de numărul mare al posibilităților existente și descrise în literatura de specialitate, referitoare la rezultatele mai importante ale cercetărilor efectuate în acest foarte actual domeniu.

Prima penicilină semisintetică obținută a fost meticilina, activă față de stafilococi rezistenți la peniciline. Ulterior, s-au putut sintetiza peniciline superioare meticilinei ca activitate și care se pot administra și oral: oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina etc.

Într-un alt grup se pot clasa penicilinele de tip penicilină V, rezistente în mediu acid și față de tulpinile de stafilococi care produc cantități mici de penicilinază: feneticilina, propicilina.

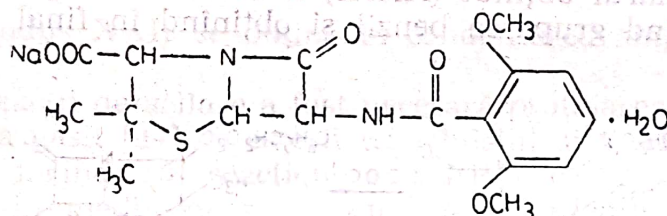
Un progres s-a realizat în terapie prin sinteza ampicilinei, prima penicilină cu spectru larg de acțiune. Aceasta este activă față de germenii

gramnegativi și grampozitivi, putînd fi administrată atît oral cît și parenteral.

Penicilinele de semisinteză se pot împărți în trei grupe.

2.2.1.1.3.1. Peniciline stabile față de penicilinază.

2.2.1.1.3.1.1. Meticilina sodică (D.C.I.; D.R.), Celbenina, Stafcilina, 2,6-dimetoxibenzamidopenicilina sau 2,6-dimetoxifenilpenicilina, se obține din clorura acidului 2,6-dimetoxibenzoic și acidul 6-aminopenicilanic în prezență de trietilamină sau altă bază organică, întrebuițînd ca mediu de reacție un solvent clorurat anhidru. Prin acilare se obține acidul 6-(2',6'-dimetoxibenzamido)-penicilanic, se elimină prin spălare cu apă clorhidratul de trietilamină format, iar acidul se transformă în sare de sodiu cu cantitatea calculată de hidroxid de sodiu. Se întrebuițează sarea de sodiu, cu o moleculă de apă. Pulveră albă, microcristalină, P.t. = 196—197° (desc.), $[\alpha]_D^{20} + 230^\circ$ (c = 5, apă), solubilă în apă, dar instabilă în soluții apoase, mai ales cînd nu sînt tamponate. În soluții acide la pH 2



și temperatură de 25° pierde 50% din activitate, în 20 de minute. Din cauza instabilității sale în mediu acid nu se recomandă administrarea orală, ci cea intramusculară sau intravenoasă.

Administrarea i.m. de 1 g meticilină sodică produce concentrații serice satisfăcătoare de 17—18 $\mu\text{g/ml}$, concentrații care scad după patru ore de la administrare, la 1 $\mu\text{g/ml}$ pentru ca, după șase ore, să se deceleze în sânge numai urme de antibiotic. Pe cale intravenoasă administrarea de 1 g și 2 g de meticilină dau nivele sanguine de 59,8, respectiv 109,2 $\mu\text{g/ml}$, dar, după o oră, aceste concentrații scad la 7,3 și 18,8 $\mu\text{g/ml}$. Antibioticul trece destul de greu în lichidul cefalorahidian în care se găsesc cantități foarte mici.

Legătura cu proteinele serice se face în proporție mai redusă cu meticilina (17—20%) decît cu penicilina G (43,4%).

Meticilina este activă față de tulpinile de stafilococ auriu rezistente la penicilina G și poate să inhibe tulpinile de stafilococ patogen, rezistente la alte antibiotice.

Concentrația sanguină minimă activă de meticilină față de stafilococii penicilinosensibili și penicilinorezistenți este cuprinsă între 1,25—2,5 $\mu\text{g/ml}$.

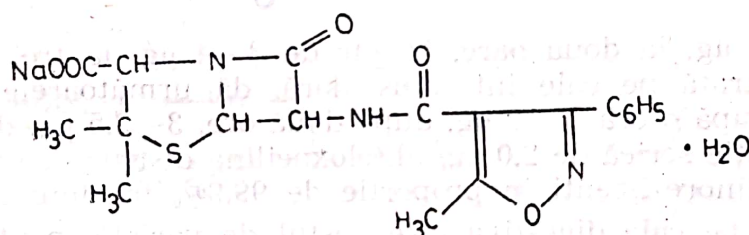
Meticilina este de asemenea activă față de streptococi și pneumococi, dar este inactivă față de *Streptococcus faecalis* și bacteriile gramnegative, cu excepția germenilor din genurile *Haemophilus* și *Neisseria*. Meticilina este rezistentă față de penicilinază.

Deoarece eliminarea meticilinei se face repede și în proporție ridicată (35—50%) prin urină, administrarea i.m. trebuie repetată la intervale de la patru pînă la șase ore, în doze de 1—1,5 grame. Pentru a încetini această eliminare, se administrează concomitent probenecid — acid p-N,N-di(n-propil)-sulfamilbenzoic, $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$. De asemenea, se administrează i.v. în doze de 1—2 g. În stări grave, aceste doze se pot mări la 1,5—2 g la patru ore sau un gram la trei ore. Se condiționează sub formă de pulvere în flacoane conținând 1 g meticilină sodică, echivalentă cu 900 mg meticilină.

2.2.1.1.3.1.2. Oxacilina sodică (D.C.I., D.R), Criptociclina, Stapenor, Prostaflin, 5-metil-3-fenil-4-izoxazolilpenicilina.

Oxacilina se prepară prin condensarea acidului 6-aminopenicilanic cu clorura acidului 5-metil-3-fenil-4-izoxazolilcarboxilic, obținută prin clorurarea acidului respectiv cu clorură de tionil. Pentru purificarea produsului se trece sub formă de sare de sodiu, care se descompune cu un acid, iar oxacilina acidă se extrage cu un solvent organic. Operația se repetă pînă cînd se obține un produs pur.

Fiind stabilă la aciditatea gastrică, pe lîngă calea parenterală, se poate administra și oral. Se întrebuintează sub formă de sare de sodiu.



Cristale, P.t. = 188° (desc.), $[\alpha]_D^{20} + 201^\circ$ ($c = 1$, apă). Oxacilina este rezistentă față de penicilinaza stafilococică și activă față de stafilococii penicilinorezistenți.

În infecțiile grave s-au administrat i.m. pînă la 6 g pe zi și în cazurile care reclamau cantități mai mari, de exemplu în endocardită, s-a injectat pînă la 9 și chiar 18 g pe zi. În general, rezultatele obținute sînt superioare celor în care s-a întrebuintat meticilina.

Pentru a reduce cît mai mult posibilitatea instalării rezistenței la tulpinile de stafilococi, sînt necesare doze mari de oxacilină; întrebuintarea oxacilinei trebuie restrînsă numai la infecțiile stafilococice cu germeni rezistenți la penicilina G.

În terapia cu oxacilină se pot produce uneori fenomene secundare: urticarie, vărsături, diaree, eosinofilie etc.

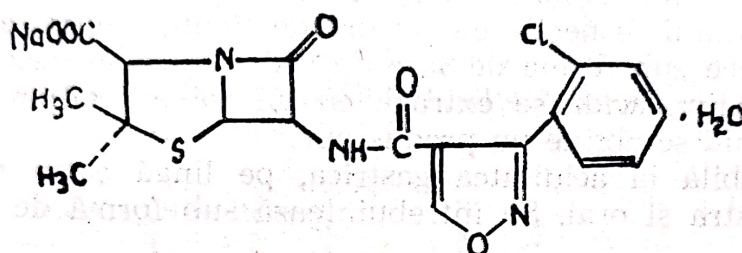
Se administrează oral 0,5—1 g la șase ore interval, după gravitatea infecției.

La aceleași intervale de timp, se poate administra i.m. sau i.v. 0,25—1 g oxacilină.

Se condiționează în capsule de 100 și 250 mg și flacoane conținând 250 și 500 mg oxacilină.

2.2.1.1.3.1.3. Cloxacilina sodică (D.C.I.; D.R.), Orbenin, 3-(2'-clorfenil)-5-metil-4-izoxazolilpenicilina. Se întrebuițează sarea de sodiu, care cristalizează cu o moleculă de apă. Se prepară printr-o metodă similară aceleia descrisă la oxacilina. Pulveră microcristalină, P.t. = 170° (desc.), $[\alpha]_D^{20} + 163^{\circ}$ ($c = 1$, apă). Este destul de solubilă în apă, mai puțin în alcool și greu solubilă în cloroform; pH-ul soluției apoase 10% este cuprins între 6 și 7,5. Soluțiile apoase, netamponate, în concentrație de 2,5—20%, pierd în jur de 50% din activitate, după șapte zile, când sînt conservate între 0° și $+4^{\circ}$; la temperatură mai ridicată pierd 15%, după patru zile.

Antibiotic mai activ decît oxacilina, realizînd concentrații serice superioare. Astfel, la doza orală unică de 500 mg se ajunge la 8—12 $\mu\text{g/ml}$,

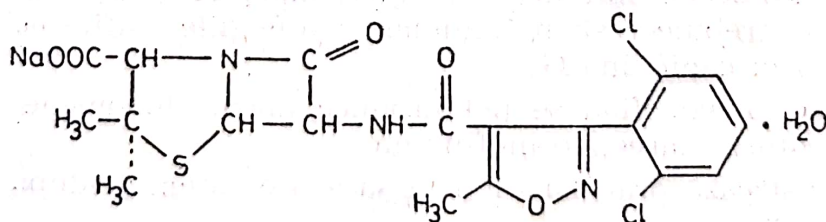


la 1 oră, 5—7 μg , la două oare, în jur de 3—4 μg , la trei ore. Aceeași doză, administrată pe cale intramusculară, dă următoarele nivele sanguine: 15 μg după o oră, 7—8 μg , după două ore, 3—3,5 μg , după trei ore. La o concentrație serică de 2,0 $\mu\text{g/ml}$, cloxacilina distruge culturile de stafilococi penicilinorezistenți în proporție de 99,9% în timp de șapte ore.

Absorbția pe cale digestivă este destul de variată, pentru că există cazuri în care antibioticul se absoarbe complet, iar, în altele, foarte puțin sau deloc. Deși mai rezistentă în stomac decît alte peniciline, cloxacilina este totuși degradată și de aceea se recomandă a se administra cu una pînă la două ore înainte de masă, în doze de 0,5 la 1 g; în cazuri grave se poate mări doza.

Capsule sau flacoane cu 250 mg substanță. Aceleași indicații ca și oxacilina.

2.2.1.1.3.1.4. Dicloxacilina sodică (D.C.I.), Veracilina, 3-(2',6'-diclorfenil)-5-metil-4-izoxazolilpenicilină. Se întrebuițează sarea de sodiu mono-



hidratată, cristale de culoare albă sau gălbuie, P.t. = $222-225^{\circ}$ (desc.), $[\alpha]_D^{24} + 135^{\circ}$ ($c = 0,4$, apă), solubilă în apă; soluția apoasă 1% are un pH între 5,5 și 7. Stabilă față de aciditatea gastrică și față de penicilinază, este deci activă față de stafilococii penicilinorezistenți.

Dicloxacilina se absoarbe mai bine decât celelalte peniciline rezistente față de sucul digestiv, realizând concentrații sanguine de patru ori mai mari decât penicilina V și oxacilina.

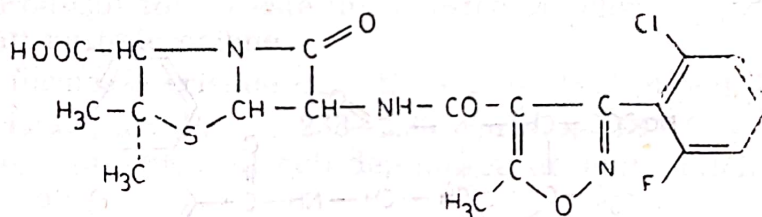
Dicloxacilina posedă o activitate asemănătoare cu oxacilina și cloxacilina și are aceleași indicații terapeutice fiind totuși mai puțin activă decât penicilina G față de stafilococii penicilinosensibili.

Se administrează oral cu o oră înainte de masă, când antibioticul se absoarbe mult mai bine; după o masă substanțială absorbția dicloxacilinei este inhibată. După șase ore se elimină prin urină în proporție de aproximativ 50% din doza administrată.

Se administrează oral 2 g pe zi în doze de 500 mg la 6 ore interval, pe cale intramusculară, de asemenea oral, 2 g pe zi, în patru doze a 500 mg.

Se condiționează sub formă de capsule a 125 și 250 mg, de sirop, conținând 125 mg în 10 ml, și în flacoane cu substanța uscată, conținând 125 mg, 250 mg sau 500 mg dicloxacilină sodică.

2.2.1.1.3.1.5. Flucloxacilina (D.C.I.), Floxapen, B.R.L. 2039, 3-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5-metilsoxazolilpenicilina. Antibiotic foarte apropiat ca structură chimică de dicloxacilină, în molecula căreia unul din atomii de clor este înlocuit cu fluor.

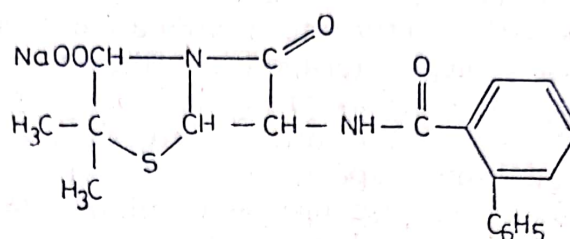


Flucloxacilina este stabilă în mediu acid și se poate administra pe cale orală. Este important de menționat că acest antibiotic permite obținerea, la doze corespunzătoare, de nivele serice duble față de cloxacilină; se leagă de proteinele serice în proporție de circa 95%.

Flucloxacilina este un antibiotic cu spectrul îngust de acțiune și eficient mai ales asupra cociilor grampozitive, cu excepția speciei *Streptococcus faecalis*. Foarte puțin activă asupra bacililor gramnegativi. Are avantajul de a fi rezistentă față de penicilinaza elaborată de unele specii de stafilococi, fiind de zece ori mai activă decât meticilina față de stafilococii rezistenți. Dozele unice de 250 mg realizează nivele eficiente în sânge, până la 2,65 $\mu\text{g/ml}$ până la trei ore, mai puțin la patru ore, când nivelul ajunge la 0,16 $\mu\text{g/ml}$, timp după care antibioticul dispăre în totalitate sau se găsește în concentrații foarte mici. Dozele de 500 mg realizează nivele serice mult mai rezistente și mai prelungite în timp, totuși, după șase ore, antibioticul dispăre din sânge.

Flucloxacilina este un antibiotic foarte bun în infecțiile stafilococice și streptococice, cu singura mențiune de a se administra în doze repetate la trei ore și cu recomandarea de a se mări doza, peste 1 g, după gravitatea cazurilor.

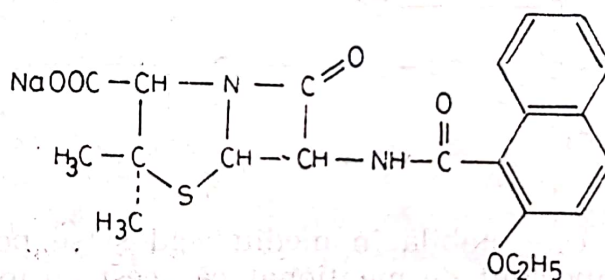
2.2.1.1.3.1.6. Difencilina sodică. Ancilina, 2-bifenililpenicilina. Cristale incolore, solubile în apă, mai stabilă decât penicilina G în soluție acidă.



Activitate asemănătoare cu aceea a oxacilinei, însă cu rezistență mai scăzută decât a oxacilinei față de penicilinază și acizi, realizând, în același timp, nivele sanguine mai scăzute. Se administrează oral și parenteral, se elimină repede, astfel încât după 4—6 ore de la administrare nu se mai găsește în sânge.

Se recomandă în infecțiile datorate stafilococilor rezistenți la penicilina G, a streptococilor hemolitici și a pneumococilor.

2.2.1.1.3.1.7. Nafcilina sodică (D.C.I.), Unipen, 2-etoxi-1-naftilpenicilina. Penicilină de semisinteză rezistentă la penicilinază și la acizi, întrebuințată în tratamentul infecțiilor determinate de stafilococi rezistenți la penicilina G.



Se administrează oral sau parenteral (i.m. și i.v.), pe cale orală însă se realizează nivele sanguine relativ reduse, deoarece nafcilina este greu absorbită la nivelul intestinului. Concentrația minimă antistafilocică este de 0,2 la 2 $\mu\text{g/ml}$. După administrarea orală de 500 mg până la 1 g nafcilină, prezența antibioticului este semnalată în sânge timp de patru până la șase ore. Prin administrare i.m. de 500 mg se atinge o concentrație maximă de 5 la 8 $\mu\text{g/ml}$ în una sau în două ore.

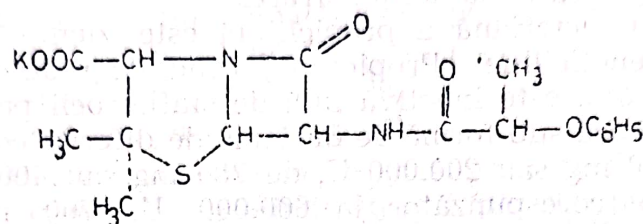
Se administrează înainte de masă 0,25—1 g la patru sau șase ore și intramuscular 500 mg la același interval de timp.

Se condiționează sub formă de capsule de 250 mg și flacoane a 500 mg.

2.2.1.1.3.2. Peniciline stabile în mediu acid. Sint similare cu penicilina V. S-a căutat prepararea penicilinelor semisintetice mai rezistente față de aciditatea sucului gastric. S-au sintetizat în această serie de peniciline, derivați α -fenoxialchilici, cei mai importanți fiind fenoxietilpenicilina (feneticilina) și fenoxipropilpenicilina (propicilina). Superioritatea

acestor derivați asupra penicilinei V constă într-o rezistență mai ridicată față de penicilinază.

2.2.1.1.3.2.1. Feneticilina potasică (D.C.I.) Broxil, Sincilina, Maxipen, α -fenoxietilpenicilina potasică. Pulveră cristalizată, albă, ușor higroscopică, foarte solubilă în apă, cu o stabilitate similară cu aceea a penicilinei V la pH 2—3. Feneticilina se poate administra oral, fiind foarte repede absorbită la nivelul intestinului, concentrația maximă în sânge fiind



atinsă, pentru o doză orală de 0,250 g feneticilină, după o oră de la administrare, timp după care concentrația serică scade. În comparație cu penicilina V, la aceeași doză, concentrațiile serice realizate de feneticilină sînt mai ridicate.

Din punct de vedere chimic este considerată ca omolog al penicilinei V, fiind metilpenicilina V. Conține în lanțul lateral un atom de carbon asimetric, iar produsul folosit este un amestec al celor doi izomeri, ambii avînd proprietăți antimicrobiene.

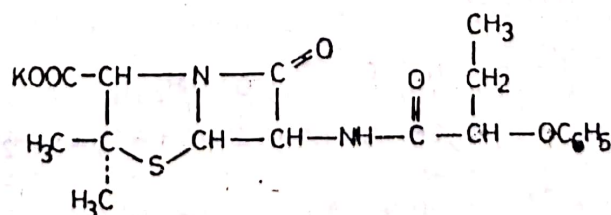
Racemicul formează cristale cu P.t. = 230—232° (desc.), iar forma L, de asemenea cristale, are P.t. = 238—239°, $[\alpha]_D^{24} +218^\circ$ ($c = 0,01$, apă); acest enantiomer este cunoscut sub denumirea de epifeneticilină potasică sau L-Maxipen potasic.

Feneticilina, ca și penicilina V, se leagă de proteinele serului uman într-o proporție ridicată (75%); are un spectru de activitate similar penicinelor G și V, este deci activă contra germenilor grampozitivi, între care se numără și *Bacillus anthracis*, și a unui număr restrîns de germeni gramnegativi, cum este *Haemophilus influenzae*.

Doza uzuală de feneticilină potasică este de 125 sau 250 mg, administrată la opt ore interval, dar se poate mări la 500 mg, în caz de infecții mai grave.

Se condiționează în comprimate a 125 mg (200.000 U), precum și sub formă de sirop.

2.2.1.1.3.2.2. Propicilina potasică (D.C.I.). Propicillin kalium, Brocîlina, Baicilina, sarea de potasiu a α -fenoxipropilpenicilinei. Pulveră cristalizată, albă, P.t. = 195—197° foarte solubilă în apă. Din punct de vedere



chimic propicilina este omologul superior al feneticilinei. Ca și în feneticilină, catena laterală posedă un atom de carbon asimetric. Produsul folosit este un amestec al celor doi izomeri optici. Enantiomerul mai activ face parte din seria L, $[\alpha]_D^{24} + 214^\circ$ la $+255^\circ$ ($c = 1$, apă).

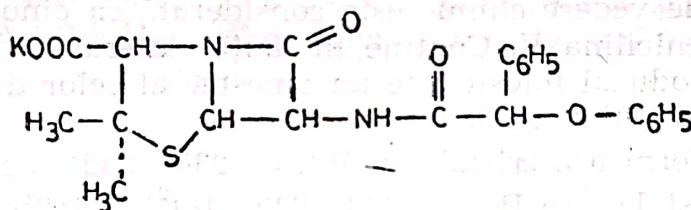
Calitatea deosebită a acestui antibiotic o constituie gradul său de absorbție foarte ridicat pe cale digestivă.

Concentrațiile serice maxime se semnalează după un interval de o jumătate pînă la o oră de la administrare.

Acțiunea antibacteriană a propicilinei este identică aceleia a penicilinei V și a feneticilinei. Propicilina, fiind degradată de concentrații mari de penicilinază, este inactivă față de stafilococii penicilinorezistenți.

Se condiționează sub formă de drajeuri de diferite concentrații (35 mg sau 50.000 U, 140 mg sau 200.000 U, de 280 mg sau 400.000 U), de comprimate (420 mg corespunzător la 600.000 U, 700 mg respectiv la 1.000.000 U) sau sub formă de sirop. Se administrează de obicei după mese în trei reprize.

2.2.1.1.3.2.3. Fenbenicilina potasică (D.C.I.) Fenbenicillin kalium, Penspek, α -fenoxibenzilpenicilină potasică. Antibiotic comparabil cu propicilina din punctul de vedere al rapidității cu care apare în sânge, rea-



lizind concentrații serice foarte mari, după o jumătate de oră de la administrare.

Se leagă de proteine într-o proporție foarte ridicată de circa 97%.

Se întrebuițează sarea de potasiu. Pulver, P.f. = 88—95° foarte solubilă în apă. Indică în infecțiile cu pneumococi și stafilococi penicilinosensibili.

Pentru uz oral se condiționează sub formă de comprimate a 125 mg, administrate la 6—8 ore interval.

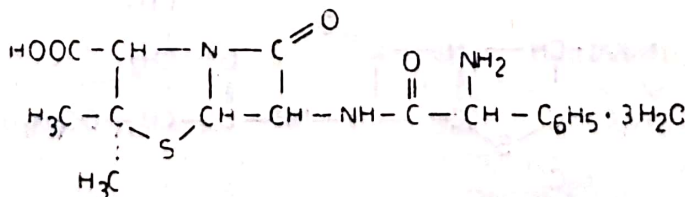
2.2.1.3.3. Peniciline cu spectru larg de acțiune.

Sînt peniciline semisintetice, foarte active atît asupra germenilor grampozitivi, cît și asupra germenilor gramnegativi.

2.2.1.1.3.3.1. Ampicilina (D.C.I.; D.R.). Binotal, Penbritin, D(—) α -aminobenzilpenicilina.

În catena laterală a acestui antibiotic se găsește un atom de carbon asimetric, care determină existența izomeriei optice.

Ampicilina este izomerul D(—).



Problema preparării ampicilinei a fost prezentată în cadrul capitolului 2.2.1.1.3. (p. 166 și 172), consacrat penicilinelor de semisinteză.

Ampicilina acidă cristalizează cu 1,5 sau 3 molecule de apă, este denumită ampicilină A și constituie o pulbere cristalizată, monohidratată, P. t. = 202° (desc). $[\alpha]_D^{21} + 281^{\circ}$ ($c = 1$, apă), puțin solubilă în apă, este mai stabilă în mediu acid decât penicilina V, astfel încât se poate administra pe cale orală cu bune rezultate.

Ampicilina anhidră, Ampicilina B, Omnipen, formează cristale, P. t. = $199 - 202^{\circ}$ (desc.), $[\alpha]_D^{23} + 287,9^{\circ}$ ($c = 1$, apă), este mai stabilă și mai ușor conservabilă decât formele hidratate, este mai puțin solubilă în apă. Prin hidratare trece în ampicilină A.

Sarea de sodiu a ampicilinei este mult mai solubilă în apă și sub formă de soluție injectabilă se administrează pe cale parenterală, soluția preparându-se în momentul întrebuirii.

Ampicilina comunică soluției un pH acid cuprins între 4 și 6, iar sarea sodică, un pH alcalin între 8 și 9. La pH 2 și la 37° , după două ore, soluția pierde în jur de 50% din activitate, iar după 24 de ore, circa 50%. Prin încălzire la 110° se inactivează.

Ampicilina este considerată ca un antibiotic cu spectrul mai larg de acțiune, comparativ cu acela al penicilinelor naturale și cu al majorității penicilinelor semisintetice, activitatea sa antibacteriană fiind comparabilă cu aceea a tetraciclinelor și a cloramfenicolului.

Față de germenii grampozitivi se apreciază că ampicilina are o activitate antibacteriană ceva mai slabă decât a penicilinei G, dar categoric superioară tetraciclinelor și cloramfenicolului.

Dintre germenii grampozitivi, tulpinile de *Staphylococcus aureus* penicilinosensibile sînt influențate și de ampicilină, însă sînt necesare doze de circa cinci ori mai mari de ampicilină decât de penicilină G, pentru a se obține distrugerea microorganismului. Tulpinile producătoare de penicilinază inactivează atât penicilinele naturale cît și ampicilina.

Din grupul streptococilor, atât streptococul β -hemolitic și streptococul α -hemolitic (*Streptococcus viridans*), pneumococii (*Diplococcus pneumoniae*) și enterococii (*Streptococcus faecalis*) sînt foarte sensibili la acțiunea ampicilinei cu mențiunea că, pe cînd streptococii β -hemolitici sînt inhibați la doze ceva mai mari de ampicilină decât de penicilina G, streptococii α -hemolitici și enterococii sînt dimpotrivă inhibați cu cantități mai mici de ampicilină decât de penicilina G sau de alte antibiotice cum ar fi meticilina, oxacilina, tetraciclina și cloramfenicolul.

Față de germenii gramnegativi, ampicilina se situează la nivelul antibioticelor clasice cu spectru larg de acțiune însă se deosebește de acestea prin faptul că are o activitate bactericidă, în timp ce tetraciclinele și cloramfenicolul sînt numai bacteriostatice.

Rezistența germenilor gramnegativi față de ampicilină se datorează, de cele mai multe ori, producției de penicilinază a tulpinii respective,

dar, uneori, și unei rezistențe intrinsece, proprie și specifice tulpinii respective sau, alteori, ambelor cauze.

Ampicilina este de zece ori mai rezistentă decît penicilina G față de penicilinaza produsă de *Escherichia coli*, pe de altă parte, ampicilina este mai puțin stabilă decît penicilina G față de penicilinaza produsă de tulpini de *Aerobacter* sp. ceea ce înseamnă că, pe lângă acțiunea penicilinei, se poate considera că are loc o inactivare a antibioticului pe altă cale. Un exemplu care ilustrează influența intrinsecă a microorganismului asupra antibioticului și nu a penicilinei respective, îl constituie cazul germenului *Pseudomonas pyocyanea*, față de care ampicilina este total inactivă, cu toate că față de penicilinaza, produsă de această bacterie, ampicilina este perfect stabilă.

Reprezentanții germenului *Proteus* și în special *Proteus mirabilis*, specia cea mai răspîdită, sînt foarte sensibili la acțiunea acestui antibiotic de semisinteză, în afară de tulpinile de *Proteus morganii* și *Proteus rettgeri*, care sînt rezistente.

Ampicilina este extrem de activă asupra bacteriilor din genurile *Salmonella*, *Shigella* și asupra cocilor din grupul *Neisseria*.

În legătură cu activitatea acestui antibiotic față de *Haemophilus influenzae* se poate menționa că aceasta este mai intensă decît a penicilinei G și a tetraciclinelor.

Astfel s-a demonstrat experimental că în concentrație de 0,4 $\mu\text{g/ml}$, ampicilina este bactericidă, inactivînd 91% din culturile de *Haemophilus influenzae*; în aceeași concentrație, penicilina G și cloramfenicolul nu inactivează decît, 53% și respectiv 30% din culturi. Datele acestea dau o imagine asupra eficienței ampicilinei în tratarea cu succes a infecțiilor aparatului respirator. S-au obținut rezultate clinice foarte bune în tratamentul pneumoniei, astmei, bronșitei, a emfizemului bronșic, infecțiilor severe pulmonare datorită diferiților germeni, conducînd la bronșiectazie pulmonară.

Într-adevăr, în tratamentul bolilor aparatului respirator, s-au întrebuițat diverse antibiotice, dintre care cel mai curent folosit era tetraciclina, dar după încetarea administrării, boala apărea din nou, ceea ce îl obliga pe bolnav la continuarea tratamentului pe perioade foarte lungi. Aceasta se datora faptului că tetraciclina producea numai un efect bacteriostatic. Ampicilina se folosește în doze de 1 g, la șase ore interval, ceea ce determină concentrații sanguine suficient de ridicate pentru a acționa ca bactericid.

Deoarece circa o treime din cantitatea de ampicilină administrată se elimină prin urină, în primele șase ore, restul persistînd în organism încă 18 ore, se realizează concentrații ridicate în urină, care, la un tratament prelungit, ating 6 $\mu\text{g/ml}$. În acest fel, ampicilina este un medicament extrem de eficace în combaterea infecțiilor urinare, determinate de *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* și *Streptococcus faecalis*.

Ampicilina este aplicată în tratamentul și combaterea febrei tifoide și în cazurile de purtători de bacili tifici, la care administrarea de antibiotic cere o perioadă mai lungă.

Infecțiile gastrointestinale cu *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, stafilococ, beneficiază de activitatea antibacteriană a ampicilinei.

De asemenea, infecțiile gonococice sînt excelent combătute cu acest antibiotic, fiind necesar, în majoritatea cazurilor, numai 1 g de antibiotic într-o singură doză pentru obținerea vindecării; în cazuri de recidive se impune repetarea tratamentului.

Rezultate foarte bune s-au obținut în cazurile de meningită, endocardită, peritonită, pancreatită etc.

Ampicilina este foarte puțin toxică și rareori produce, în cazuri de intoleranță, tulburări gastrointestinale de mică importanță; grețuri, vărsături, amețeli, diaree. Se poate administra oral, intramuscular, intravenos și intrarahidian. Pe cale orală, concentrațiile sanguine active, în jur de 0,2 $\mu\text{g/ml}$, apar după șase ore de la administrare, pe cale intramusculară, după o jumătate de oră pînă la o oră, și în acest caz sînt de trei ori superioare concentrației sanguine determinate de administrarea orală, pe cale intravenoasă, concentrația sanguină maximă apare după cinci minute și este de patru pînă la cinci ori superioară aceleia obținute prin administrarea intramusculară.

În cazul infecțiilor tractului respirator se administrează pacienților adulți 250—500 mg de ampicilină la șase ore interval, ca și în infecțiile generale sistemice, în cele ale tractului urinar, 500 mg, la interval de opt ore, iar în infecțiile gastrointestinale, 500 la 750 mg, la șase sau opt ore, sînt dozele curente ale maladiilor obișnuite, dar în infecții mai grave, dozele de mai sus se pot mări și completa cu administrarea pe cale intramusculară a 500 mg de ampicilină, sub formă de sare sodică, la patru pînă la șase ore; în meningite, tratamentul general se poate întregi cu cel intrarahidian 10—40 mg zilnic.

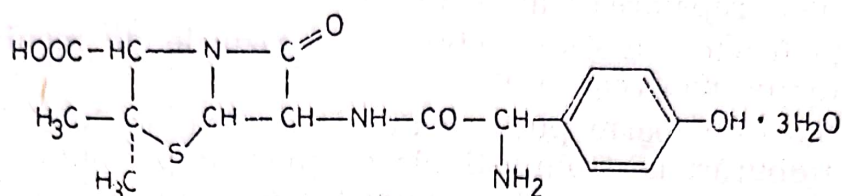
În pediatrie, dozele sînt mai mici și variază după vîrsta copilului, astfel, pînă la doi ani se pot administra 62,5—125 mg la șase ore, de la doi la cinci ani, 125 mg la șase ore, între cinci și zece ani, 125 la 250 mg, la șase ore. Aceste doze se pot dubla în cazuri grave și administra zilnic pe cale intramusculară 25 la 50 mg pe kg corp, ampicilină sub formă de sare sodică.

Ampicilina, odată introdusă în organism difuzează în toate țesuturile, dar se fixează mai ales în rinichi și în ficat. Se leagă de proteinele serice într-o proporție mult mai mică (17%) decît penicilina V (68,7%). Cercetările întreprinse au arătat că nu se metabolizează în organism, eliminîndu-se ca atare, sub formă activă, prin urină și prin bilă. Prezența ampicilinei în bilă este de mare importanță pentru tratamentul purtătorilor de bacil tific.

Se condiționează în diferite forme farmaceutice: capsule a 250 și 500 mg, tablete a 125 mg, sirop, conținînd 125 mg în 5 ml, și o formă „forte”, cu o concentrație dublă, 250 mg în 5 ml, pentru forma injectabilă, în flacoane, conținînd echivalentul, în ampicilină sodică, a 250 mg și 500 mg ampicilină. Pentru administrarea intramusculară conținutul unui flacon

se dizolvă în 1,5 ml apă distilată sterilă, iar pentru injecția intravenoasă în 10—20 ml apă distilată sau ser fiziologic.

2.2.1.1.3.3.2. Amoxicilina, Amoxil, B.R.L. 2333, D(-) α -amino-p-hidroxibenzilpenicilina. Antibiotic de semisinteză care cristalizează cu trei molecule de apă, relativ puțin solubil în apă, 0,4% la temperatura camerei,



însă se poate ușor dizolva utilizând o soluție tampon la pH 8.

Amoxicilina este relativ stabilă în mediu acid și timpul de înjumătățire a activității unei soluții 10%, în suc gastric artificial (pH 1,5), este de 17 ore, pe când al ampicilinei este de 12 ore. A fost recent sintetizată și se constată o structură chimică foarte asemănătoare cu a ampicilinei; izomerul activ este levogir, făcând parte din seria D. De asemenea, din punct de vedere al spectrului de activitate, amoxicilina este foarte apropiată de ampicilină, dar este mai bine absorbită pe cale orală decât ampicilina.

Activitatea antibacteriană a antibioticului se caracterizează prin faptul că, la concentrații slabe, inhibă atât creșterea cociilor grampozitivi, cât și a bacililor grampozitivi aerobi sau anaerobi de tip *Clostridium*. Nu influențează stafilococii producători de penicilinază, rezistenți la penicilină. Unele bacterii gramnegative sînt sensibile la acțiunea amoxicilinei cum ar fi gonococii, meningococii, speciile de *Haemophilus*, *Pasteurella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella* și *Shigella*.

Concentrația minimă inhibitoare pentru stafilococi (*S. aureus*), streptococi, variază de la 0,01 la 0,2 $\mu\text{g/ml}$; tulpinile de *H. influenzae* sînt inhibitate la concentrații de 0,1—0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Se administrează la adulți 250 mg, pe cale orală, de trei ori zilnic, iar la copii, peste zece ani, 125 mg, de trei ori zilnic. În infecțiile serice doza se dublează, ceea ce conduce la dublarea concentrațiilor sanguine.

Administrată pe cale orală, este eliminată ca atare prin urină, în proporție de 60—70%.

Amoxicilina prin unele calități ale sale, absorbție ușoară pe cale orală, atingînd concentrații serice superioare, 5,3 $\mu\text{g/ml}$, după două ore de la administrare, este considerată a fi superioară ampicilinei, realizînd concentrații duble decât aceasta din urmă în condiții egale de administrare.

2.2.1.1.3.3.3. Pivampicilina (D.C.I.), Vedecilina, VD 923, esterul pivaloiloximetic al D- α -aminobenzilpenicilinei (clorhidrat), esterul pivaloiloximetic al ampicilinei (clorhidrat). Cristale incolore cu gust amar, $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$, ușor solubile în apă, formînd soluții cu pH în jur de 3,5. Realizarea acestui derivat al ampicilinei s-a făcut cu scopul obținerii unui antibiotic de semisinteză cu absorbție gastrică și parenterală superioară acesteia. Considerînd că slaba absorbție orală a ampicilinei se da-

torează caracterului ei dipolar, s-a încercat blocarea trecătoare a funcției carboxil. O asemenea blocare se poate face prin esterificare, dar pentru că esterii sînt practic inactivi era necesar să se găsească un tip de ester, pe de o parte suficient de stabil pentru a fi rezistent și, pe de altă parte, de a fi totuși relativ ușor hidrolizat după absorbție.

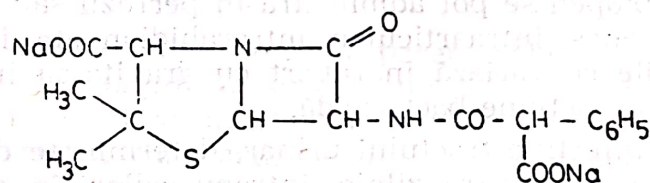
Un grup de derivați ai ampicilinei, care au aceste proprietăți, este constituit din esterii aciloximetilici.

Dintre aceștia, esterul pivaloiloximetilic a corespuns cel mai bine ipotezei de lucru propuse și a primit denumirea de pivampicilină. În sine, acest antibiotic se transformă în ampicilină și formaldehidă, trecînd printr-o fază intermediară de hidroximetilester, instabil. Această reacție enzimatică de hidroliză este foarte rapidă, astfel încît la cinsprezece minute după administrare, antibioticul resorbit este transformat, în proporție de 90%, în ampicilină.

Prin administrare orală, pivampicilina realizează concentrații sanguine superioare ampicilinei. Se poate considera că efectul produs de o doză de ampicilină, administrată oral, este aproximativ egal cu cel produs de jumătate de doză pivampicilină.

Se condiționează în capsule, conținînd 175 mg sau 350 mg. Se administrează zilnic, de trei sau patru ori, una sau două capsule de 350 mg sau 2—4 capsule a 175 mg.

2.2.1.1.3.3.4. Carbencilina, Piopen, α -carboxibenzilpenicilina este una dintre penicilinele semisintetice mai recente. Prin denumirea de carbencilină se înțelege acidul liber, sarea disodică fiind numită piopen. Substanță



cristalizată, de culoare albă, foarte higroscopică, solubilă în 1,2 părți apă, puțin solubilă în metanol și etanol, insolubilă în alți solvenți organici.

$[\alpha]_D^{20} +180$ pînă la $+190^\circ$ ($c=1$, apă). Soluția 10% a sării disodice are un pH cuprins între 6 și 8. Sub acțiunea căldurii, ca și prin conservare prelungită, carbencilina se decarboxilează cu formare de benzilpenicilină și bioxid de carbon.

Pînă la apariția carbencilinei se cunoșteau un număr de citeva sute de peniciline semisintetice, dar nu se descoperise încă un antibiotic care să combată cu succes infecțiile determinate de *Pseudomonas pyocyanea*, sinonim cu *P. aeruginosa*.

Acest antibiotic a fost descoperit pentru prima dată în Marea Britanie [26] în urma unui triaj clinic care a arătat că noul antibiotic sintetizat are o activitate puternică antipseudomonas, în urma administrării intramusculare sau intravenoase și, de asemenea, este tot atît de lipsit de toxicitate și de efecte iritante ca și cea mai valoroasă penicilină.

Principiul adoptat la obținerea acestei peniciline semisintetice este binecunoscut și constă în introducerea, în catena laterală a benzilpenicilinei, a unor substituenți ionizabili, cum este funcția amină la ampicilină, care contribuie la mărirea activității noii molecule față de germenii gram-negativi. Realizarea carbencilinei se încadrează în acest principiu prin introducerea grupării carboxil în catena laterală a benzilpenicilinei [26].

Este un antibiotic cu spectru larg de acțiune, fiind activ atât asupra microorganismelor grampozitive, cât și a celor gramnegative, între care *Escherichia coli*, speciile de *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. rettgeri* și *P. morganii*) rezistente la alte antibiotice și la ampicilină.

Se remarcă acțiunea față de *Pseudomonas pyocyanea*, germen extrem de rezistent și frecvent răspândit în infecțiile postchirurgicale, greu de combătut, cu o mortalitate care se ridică uneori la 100%, din lipsa unor medicamente active. Piopenul este primul antibiotic înzestrat cu această acțiune foarte importantă, însă este inactivat de penicilinaza stafilococică și, deci, nu dă rezultate în infecțiile cu stafilococi penicilinorezistenți.

Se elimină în cantități mari prin urină, în jur de 80%, și de aceea este indicat în infecțiile urinare determinate în special de germenii mai sus-amintiți și de alții, sensibili la acest antibiotic. Formează concentrații urinare foarte ridicate de 2000 la 4000 μg pe ml, după administrarea intramusculară a 1 g carbencilinei.

Ca indicații principale: toate infecțiile determinate de *Pseudomonas* și alți germeni, infecții urinare, arsuri și răni infectate, septicemii, meningite, endocardite și alte infecții grave. Fiind foarte puțin toxic se poate administra în cantități mari.

Soluțiile de piopen se pot administra în perfuzii sau în injecții intramusculare, intravenos, intraarticular, intrarahidian etc. în diferite cantități și la intervale ce variază în raport cu gravitatea infecției. În doze corespunzătoare are acțiune bactericidă.

La adult, în infecțiile tractului urinar, determinate de *Pseudomonas*, piopenul se poate administra zilnic, intramuscular, în doze fracționate, câte 8 g antibiotic; câte 4 g în infecțiile cauzate de *Proteus* și alți germeni. În infecțiile postoperatorii, în otite medii cronice supurate, în peritonite, arsuri și răni provocate de *Pseudomonas*, câte 30 g zilnic pe cale intravenoasă, în doze fracționate, și câte 8 g în cele în care se găsesc specii de *Proteus* sau alți germeni. În infecțiile sistemice foarte grave cu *Pseudomonas*, septicemii, endocardite, meningite, osteomielite, câte 30 g zilnic pe cale intravenoasă, în doze fracționate, câte 20 g intravenos, în cazul infecțiilor determinate de speciile de *Proteus* sau alți germeni patogeni.

La copii, în cele trei categorii de infecții menționate mai sus, se administrează, pe kg corp, 100 mg și 50 mg intramuscular în cazul infecțiilor urinare, 500 mg și 100 mg pe cale intravenoasă în infecțiile generale apărute după intervențiile chirurgicale etc. și în infecțiile grave sistemice, 500 mg și 250 mg pe cale intravenoasă.

Pe cale intrarahidiană, piopenul se administrează în doze unice de 10 mg, la copiii până la doi ani, 20 mg, între doi și doisprezece ani, și 40 mg, la adulți.

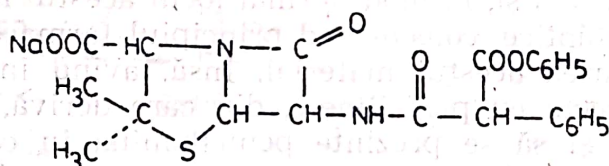
Este util a menționa că administrarea intramusculară să se efectueze la șase ore, cea intravenoasă, lent, la patru ore interval, iar perfuzia se aplică bolnavului în decurs de 30 la 40 minute.

Se recomandă de asemenea ca, în scopul de a obține concentrații serice mai ridicate și de durată, să se administreze concomitent și probenecid, ceea ce mărește activitatea piopenului, mai ales în terapia intravenoasă, în combaterea infecțiilor determinate de *Pseudomonas*.

Piopenul se condiționează în flacoane cu un conținut de 1 sau 5 g antibiotic și este recomandabil să se conserve la o temperatură de $+5^{\circ}$; soluția conservată în condiții identice este stabilă cel mult cinci zile, iar la temperatura camerei conservarea se reduce la o singură zi. Carbencilina este moderat stabilă în soluții acide, astfel, acțiunea de înjumătățire a activității la 21° și pH 2 este de circa 140 de minute și de numai 30 de minute la 37° și la același pH 2.

În general, se consideră că activitatea carbencilinei se suprapune peste aceea a ampicilinei, reținându-se activitatea sa în infecțiile căilor urinare determinate de *E. coli*, speciile de *Proteus* și în special de *Pseudomonas*. Este primul antibiotic netoxic, activ în clinică față de *Pseudomonas aeruginosa* și față de speciile rezistente de *Proteus*.

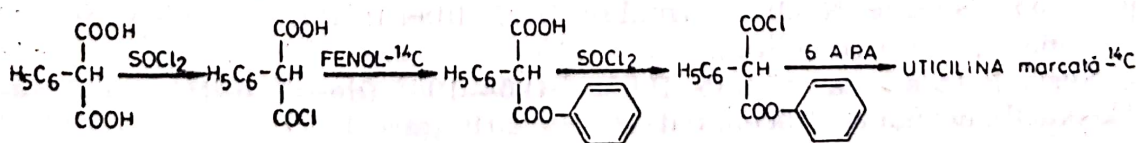
2.2.1.1.3.3.5. Carfecilina (D.C.I.), Uticilina, BRL-3475, α -fenoxycarbonilbenzilpenicilina sodică sau fenilesterul carbencilinei:



Derivat cu o foarte slabă absorbție parenterală, foarte repede hidrolizat în carbencilină, prezentă în sânge, dând nivele foarte ridicate în urină, ceea ce face din uticilină un agent foarte eficace în infecțiile sistemice determinate de germeni carbencilino-sensibili, de cele produse de *Pseudomonas aeruginosa* și de unele specii de *Proteus*; formează nivele urinare mai ridicate decât cele determinate de carbencilină, administrată în condiții asemănătoare.

Spectrul bacterian este asemănător cu al carbencilinei, uticilina influențând germenii grampozitivi și gramnegativi, avînd o activitate ceva mai slabă decât a carbencilinei asupra tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa*, inhibînd creșterea tulpinilor de *Escherichia coli*, rezistente la ampicilină.

Uticilina se administrează numai pe cale orală și pentru urmărirea repartiției sale în organism s-a întreprins administrarea derivatului marcat cu ^{14}C la gruparea fenol, obținut după schema următoare, pornind de la acidul 2-fenilmalonic:



Din experiențele întreprinse reiese că 91% din radioactivitate este eliminată după 24 de ore de la administrarea a 200 mg uticilină/kg șobolan, iar 97%, după 168 ore, 93% din radioactivitate fiind excretată prin urină. Ciinele elimină prin urină 74% uticilină marcată în primele 24 de ore, în schimb, o parte din carbencilina, administrată comparativ, se elimină prin fecale.

Uticilina este foarte puțin toxică, doza letală medie, la șobolan, este superioară dozei de 10.000 mg/kg.

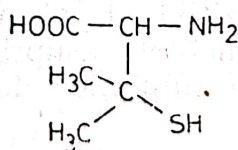
Se administrează adulților în doze de 1,5—4 g/zi în doze fragmentate, iar copiilor, pînă la zece ani, 20—30 mg/kg. În infecțiile mai severe, dozele se pot mări, iar tratamentul poate dura 5—14 zile.

Se condiționează în capsule tari gelatinoase, în tablete normale sau tablete enterosolubile de circa 250 sau 500 mg, fiecare conținând cantitatea corespunzătoare de 250 sau 500 mg carfecilină pură. Atît capsulele cît și tabletele conțin stearat de magneziu, ca excipient.

2.2.1.1.3.3.6. Hetacilina sau acid 6-(2,2,5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-penicilanic, a fost menționat în cadrul generalităților asupra penicilinelor de semisinteză, p. 173. Se mai cunoaște sub denumirea de Hetacilin potasium, Versapen i.m. și Versapen i.v.

2.2.1.1.3.3.7. D-(—) Penicilamina (D.C.I.), Cuprenil (D.R.), Metalcaptaza, D-dimetilcisteina, D-β-mercaptovalina, Tioaminoacid, este lipsită de activitate antibacteriană și, în mod normal locul acestui medicament nu se găsește printre antibiotice, considerînd principiul farmacodinamic de bază adoptat în prezentarea acestui material. Însă, avînd în vedere legătura chimică atît de directă cu penicilinele, din care derivă, s-a consimțit să se facă o excepție și să se prezinte penicilamina în capitolul acestora, menționînd și unele implicații interesante în terapia schizofreniei.

D-(—) Penicilamina a fost descoperită cu ocazia studiilor efectuate asupra penicilinelor naturale [21] și, în special, a fost semnalată cu ocazia cercetărilor privind comportarea moleculei de antibiotic față de acizii și bazele minerale. Izolarea acestui produs de degradare a penicilinelor a trecut neobservată, însă experiențele ulterioare mai complete au scos în evidență o serie de proprietăți farmacodinamice foarte importante ale acestui medicament, pe baza cărora D-(—)penicilamina constituie un produs de certă valoare în ameliorarea sau vindecarea unor boli.

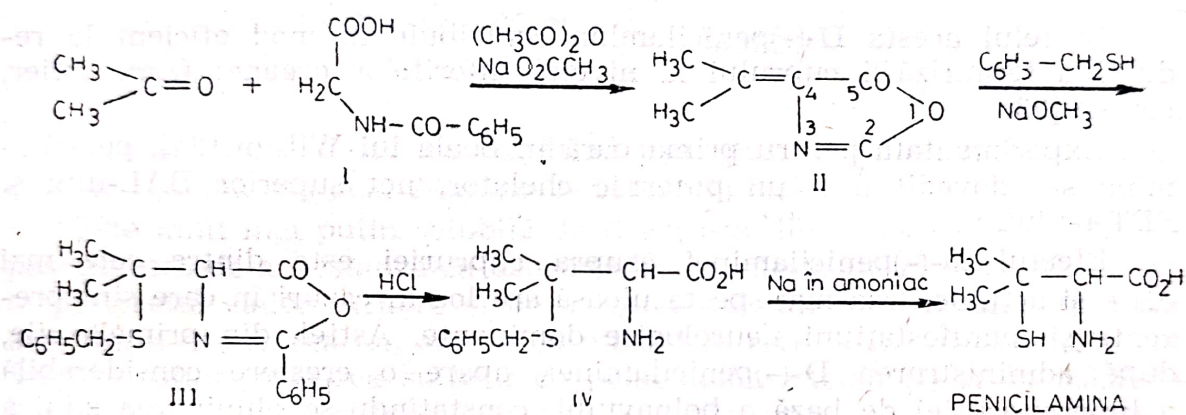


În practica medicală se întrebuițează clorhidratul de D-(—) penicilamină denumit în mod curent Metalcaptaza. Clorhidratul este o substanță albă, formînd cristale higroscopice, solubile în apă. P.t. = 177,5° (desc.), $[\alpha]_D^{25}$ —55° (soluție NaOH normală); bază liberă: P.t. = 198,5° (desc.), $[\alpha]_D^{25}$ —63° (c = 0,1, piridină).

Seria L formează cristale. P.t. = 190—194° (desc.). $[\alpha]_D^{25}$ + 63° (soluție NaOH normală). Racemicul, P.t. = 201° (desc.).

D-(-)Penicilamina rezultă prin hidroliza alcalină sau acidă — acid clorhidric concentrat — a penicilinei. Prin hidroliză alcalină se obține ca prim intermediar acidul peniloic, care, în prezența biclorurei de mercur, se transformă în D-(-)penicilamină. După cum s-a menționat anterior, hidroliza penicilinelor cu acid clorhidric concentrat conduce la penicilamină și acid penaldic, care, prin pierderea de bioxid de carbon, trece în aldehydă penilică.

Penicilamina se poate obține și prin sinteză. Astfel, se poate proceda la adiția benzilmercaptanului la azlactona, rezultată din acțiunea acetonei asupra acidului hipuric (I), în prezența anhidridei acetice și a acetatului de sodiu, când se obține 2-fenil-4-izopropilidenoxazolona (II), intermediar, care adăunează benzilmercaptanul, rezultând (III). Ciclul acestuia, în mediu acid, se deschide formînd intermediarul (IV). Prin eliminarea grupării benzil cu sodiu metalic în amoniac lichid, se obține penicilamina.



Există și alte metode de sinteză [21], [22], care toate conduc la derivatul racemic. Pentru separarea antipozilor optici s-au studiat tehnici de lucru diferite astfel, menționăm metoda care se bazează pe purificarea prin cristalizare fracționată a sării de brucină a N-formil-S-benzilpenicilaminei, care, prin eliminarea grupărilor formil și benzil, conduce la penicilamină [22].

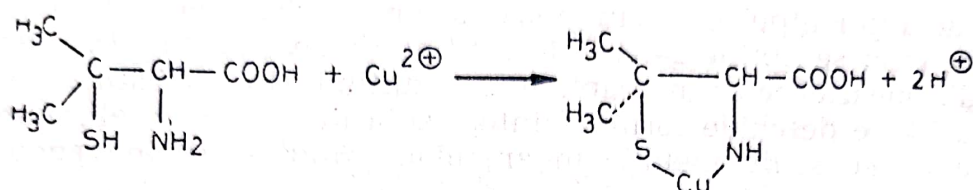
Penicilamina este un agent chelator, utilizat în tratament îndelungat, în boala lui Wilson și în unele intoxicații cu metale grele. Boala lui Wilson apare în urma unui metabolism incorect al proteinelor, care conduce la absența, în cantități normale, a ceruloplasminei, globulină plasmatică care în mod normal complexează ionii de cupru aflați în exces în organism, eliminându-i, și a cărei lipsă are drept rezultat acumularea în neobișnuit de mare cantitate a ionilor de cupru în diverse țesuturi. Are loc o degenerescență juvenilă, progresivă și simetrică a nucleului lenticular din creier, realizând o maladie neurologică cu sindrom de tip extrapiramidal, ce poate fi urmată de ciroză hepatică.

Boală de familie cu o simptomatologie asemănătoare cu a maladiei lui Parkinson, cu care poate fi confundată, se caracterizează prin tremurături, rigiditate și astenie musculară, contracții spasmodice, tulburări de pronunțare și de deglutiție, fenomene însoțite de tulburări mintale,

de slăbiciune generalizată, avînd o evoluție progresivă, care sfîrșește mai curînd sau mai tîrziu prin moarte.

Boala lui Wilson se recunoaște prin prezența inelului verde brun pericornean a lui Kayser și Fleischer și prin determinări cantitative de ion cupru în sînge și urină. Este o boală extrem de gravă caracterizată printr-o hipercuprurie, cu o eliminare zilnică de 500 la 600 μg de ioni cupru.

D-(-)Penicilamina acționează prin complexarea metalului în exces, conform reacției



În felul acesta D-(-)penicilamina contribuie în mod eficient la reducerea teaurizării cuprului la nivelul diferitelor organe: ficat, creier, cornee [23].

Experimentată pentru prima oară în boala lui Wilson [24], penicilamina s-a dovedit a fi un puternic chelator, net superior BAL-ului și EDTA-ului.

Efectul D-(-)penicilaminei asupra cupruriei este dintre cele mai clare și acțiunea cea mai spectaculoasă are loc în cazuri în care sînt prezente și manifestațiuni neurologice dominante. Astfel, din primele zile, după administrarea D-(-)penicilaminei, apare o creștere considerabilă a hipercupruriei de bază a bolnavului, constatîndu-se eliminarea zilnică a mai multor miligrame de ioni de cupru, eliminare care scade odată cu prelungirea administrării medicamentului.

De asemenea, în intoxicațiile cu cadmiu, zinc, mercur și aur, penicilamina are o valoare profilactică și terapeutică certă, însă recomandarea principală este boala lui Wilson.

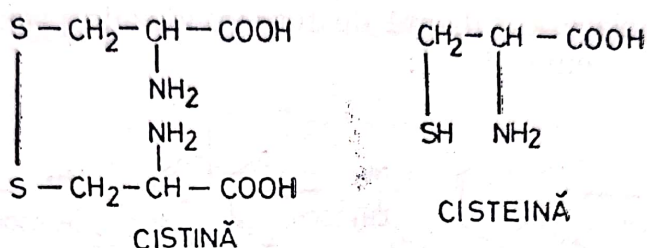
În tratamentul acestei boli, administrarea medicamentului se conduce după cantitatea de cupru eliminată în urina de 24 de ore, cantitate care trebuie să depășească 1 mg de cupru pentru ca să fie considerată eficientă terapia cu penicilamina. Se pot administra zilnic de la 0,30 la 0,60 g de medicament, dar, după caz, se poate începe cu 0,90, pe zi, de metalcaptază, după care se poate majora pînă la dublu în caz de nevoie. Se obișnuiește a administra, concomitent, bolnavului de trei ori pe zi, cîte 0,02 g sulfură de potasiu pentru a precipita sub formă insolubilă — sulfura de cupru — ionii de cupru, introduși în organism prin alimente.

În unele cazuri metalcaptaza se poate administra pe cale intravenoasă, 1 g de D-(-)penicilamină, echivalent cu 1,23 g de clorhidrat de penicilamină.

Tratamentul cu metalcaptază este îndelungat, în boala lui Wilson, și în unele cazuri poate dura toată viața.

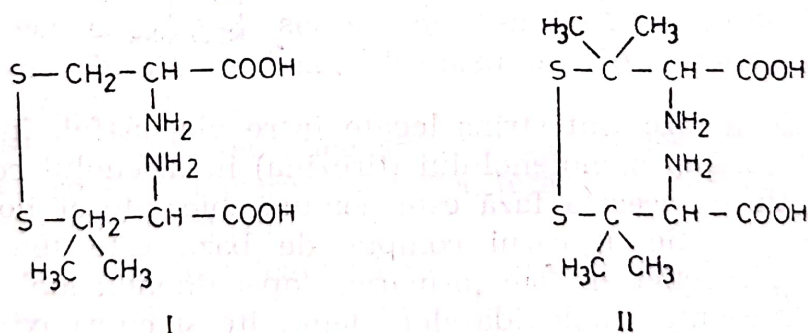
În intoxicațiile cu ioni de plumb se administrează aceleași doze ca și în boala lui Wilson, cu deosebirea că sulfura de potasiu este înlocuită cu edetat de calciu, una pînă la trei injecții a 400 mg.

În saturnism, penicilamina dă unele rezultate satisfăcătoare, însă EDTA-ul se întrebuintează mai frecvent, deși, în timp ce penicilamina are un efect de durată, se știe că EDTA-ul, după un anumit număr de zile de administrare, își pierde progresiv activitatea chelatoare pînă la dispariție, fenomen fără o explicație clară.



Cistina este o disulfură rezultînd ușor prin oxidarea a două molecule de cisteină sau acid 2-amino-3-mercaptopropionic.

Este mult mai puțin solubilă decît aceasta din urmă de unde rezultă posibilitatea de a cristaliza cu ușurință în diferite țesuturi și organe situate pe tractul căilor urinare și de a forma calculi. Împiedicarea formării acestora și disolvarea lor, are loc prin administrare de metalcaptază, avînd drept rezultat formarea sulfurii de penicilamincisteină (I) și de 3,3',3'-tetrametilcistină (II), ambele substanțe foarte ușor solubile și deci ușor eliminate de către organism.

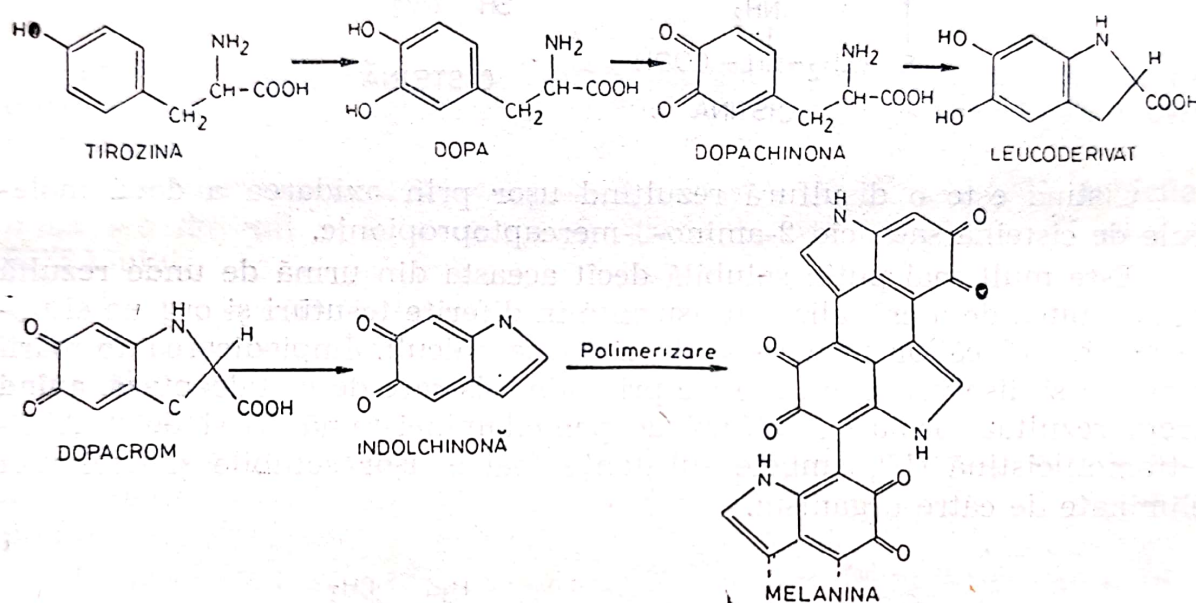


Cistinoza este o afecțiune caracterizată prin depunere de cistină în țesuturi însoțite de o aminoacidurie generalizată, simptom ce lipsește în cazul cistinuriei; se constată o creștere patologică a acidului piruvic din sînge, prin inactivarea dehidrogenazelor în decursul ciclului Krebs. Prin administrare de metalcaptază, are loc scăderea acidului piruvic din sînge la normal rezultînd o ameliorare considerabilă a aminoaciduriei, o micșorare a acidozei, iar ca rezultat final o chemoliză a calculilor cistiniici, prin scindarea punților S-S- ale cistinei.

Penicilaminei i se atribuie și o altă proprietate importantă în terapia bolilor neuropsihice.

În ultimii ani și-a făcut apariția în terapia schizofreniei o teorie, formulată la început ca o ipoteză apoi confirmată prin observații clinice, legând apariția acestei boli de prezența crescută a melaninei în diverse țesuturi. Inițial s-a crezut că toți pacienții schizofrenici, supuși unei terapii prelungite cu medicamente fenotiazinice, prezentau această creștere a melanogenezei, prin transformarea metabolică a acestora în melanină.

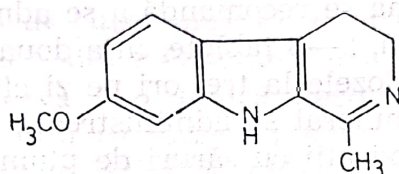
Melanina este un pigment brun, care ia naștere din tirozină, în urma unei reacții de oxidare, catalizată de fenoloxidazele prezente în organism, după următoarea schemă [27 b]:



Primele două faze sînt strîns legate între ele, astfel, în prima fază are loc transformarea monofenolului (tirozina) în difenolul corespunzător (DOPA). Se știe că această fază este comună biosintezei noradrenalinei și adrenalinei, reacție al cărui compus de bază este fenilalanina. În etapa a doua a reacției are loc formarea dopachinonei; ambele faze sînt catalizate de prezența fenoloxidazelor, denumite și cupruoxidaze.

Sinteza melaninei este controlată de așa-numiții factori fotofobi și factori fototropi. Factorii fotofobi sînt hormonii α și β -melanocitostimulanți (M.S.H.) precum și hormonii androgeni și estrogeni. Factorii fototropi sînt melatonina și catecholaminele, cel mai important dintre toți fiind melatonina. Creșterea melanogenezei se explică printr-o creștere relativă în factori fotofobi sau o scădere a celor fototropi. Rezultă deci că în schizofrenie, melanogeneza crescută se datorește unei deficiențe în sinteza biochimică a melatoninei și, pe aceste date, s-a emis o ipoteză asupra patogenezei acestei boli.

Melatonina este produsă în glanda pineală, din serotonină prin acetilare și apoi metilare. Datorită însă unei defecțiuni congenitale în sistemele enzimatice ale glandei pineale, rezultă un metabolism incorrect a serotoninei, ceea ce conduce la o producție redusă sau nulă de melatonină. În mod normal, aceasta din urmă este metabolizată la 6-hidroxime-latonină, care, la rândul ei, este transformată, prin deshidratare, în 10-metoxiharmalan, produs înrudit cu harmalina, cu o cunoscută acțiune de inhibiție asupra monoaminooxidazei și agent halucinogen, cu o reputație bine stabilită. În ipoteza emisă, datorită unui nivel scăzut de melatonină, melanogeneza crește, rezultat al unui metabolism anormal, ce duce la eventualele tulburări halucinogene produse de harmalină [27].



Ipoteza de mai sus a fost confirmată și de rezultatele bune obținute prin tratarea bolnavilor de schizofrenie cu D-(-) penicilamină, asociată cu o dietă săracă în ioni cupru, ceea ce a dus la înhibarea formării de melanină. Penicilamina complexează ionii de cupru din fenoloxidazele ce participă în primele două etape ale sintezei melaninei. Această acțiune chelatoare inhibă activitatea enzimelor, ionul cupru având un rol fundamental în activitatea lor.

Tratamentul cu D-(-)penicilamină, cu rezultate bune în schizofrenie, confirmă ipoteza conform căreia schizofrenia se datorește unei deficiențe enzimatice congenitale în procesul transformării serotoninei în melatonină, ceea ce face ca aceasta din urmă să lipsească din organism și să apară în schimb, în final, alcaloizii de tip harmalină cu acțiune halucinogenă [27c].

Dacă aceste ipoteze teoretice și rezultate clinice pozitive și promițătoare se confirmă pe o scară mai largă, terapia va dispune de un agent eficient în lupta contra schizofreniei.

Administrarea de metalcaptază fiind de cele mai multe ori îndelungată pot apare reacții secundare, deși, în general, în cazul unei administrări corecte, accidentele sînt rare. Totuși literatura citează unele reacții secundare, în special în cazuri de hipersensibilitate motorie, față de acest medicament și de alergie la penicilină. În aceste cazuri se pot întîlni tulburări cutanate sub forma unor exanteme, însoțite de eozinofilie, uneori exagerată, pînă la 24%. De asemenea, fenomene alergice, însoțite de febră, pot apare alături de tulburările cutanate. S-a putut constata că penicilamina, administrată în doze mari, între două și cinci grame, poate provoca anorexie și grețuri, fără leziuni renale, dar la tineri se pot observa tulburări grave în creștere.

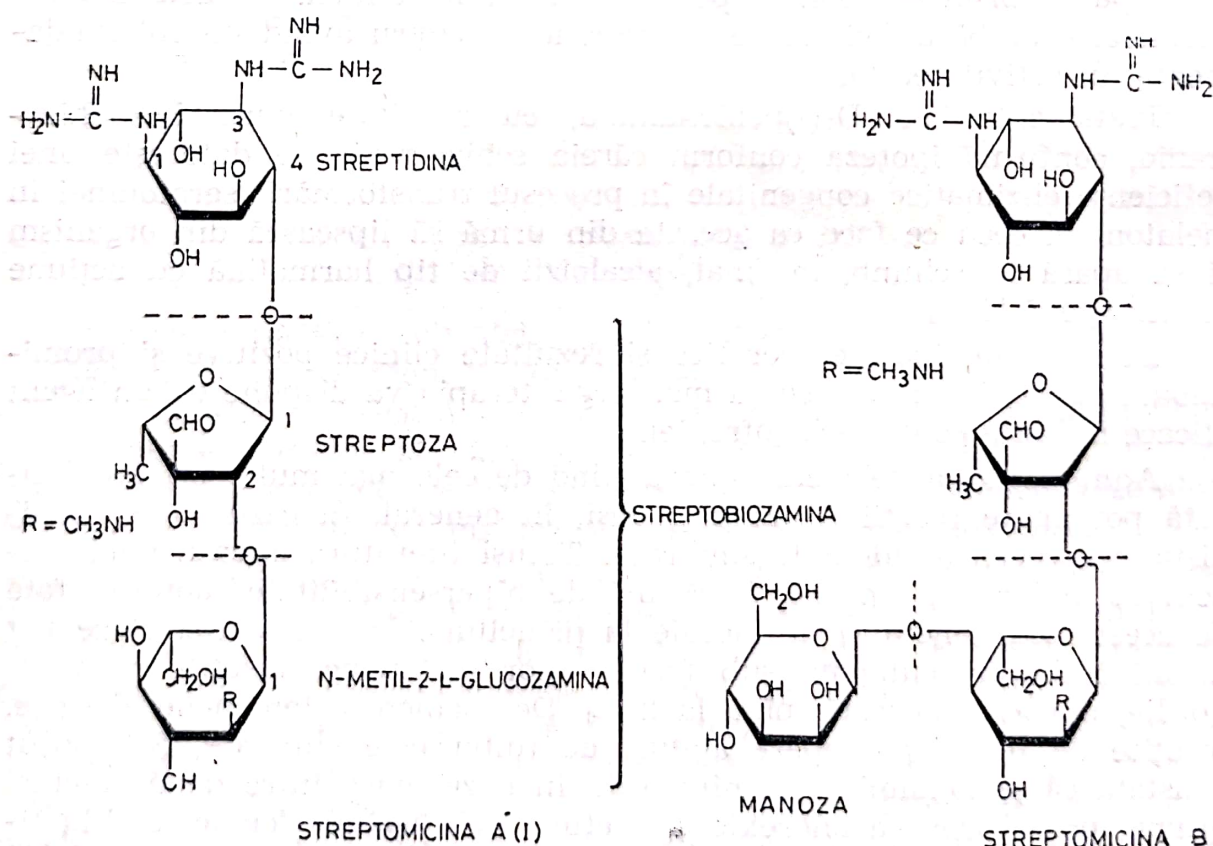
În timpul administrării de metalcaptază se observă o mărire a eliminării de piridoxină, ceea ce implică completarea tratamentului cu această vitamină.

Din fericire foarte rare sînt accidentele mai grave, cum ar fi apariția unui sindrom nefritic grav, întovărășit sau nu de o insuficiență renală, cu derivatul ei, hipertensiunea arterială. Acest accident este foarte rar și nu compromite eficacitatea penicilaminei [23].

Penicilamina se condiționează în tablete a 300 mg și în capsule a 150 mg, precum și în flacoane multidoze a 1,23 g de clorhidrat de penicilamină, cantitate echivalentă cu 1 g de penicilamină, însoțite de fiole a 10 ml lichid pentru prepararea pe loc a soluției injectabile.

Dozele de penicilamină se recomandă a se administra progresiv, 1—2 tablete în prima săptămîină, 2—3 tablete, în a doua. În funcție de gravitatea cazului se pot crește dozele la trei ori pe zi cîte două tablete; pentru a evita un dezechilibru mineral se administrează în paralel și o sare de potasiu. În cazuri de intoxicații cu săruri de plumb, se administrează intravenos 1 g de penicilamină zilnic și 1—3 fiole, a 10 ml, soluție 10% edetat de calciu.

2.2.1.2. Streptomicina (D.C.I.; D.R.). Denumită și streptomicina A, a fost izolată pentru prima oară în stare brută din culturile unei actino-



micete, *Streptomyces griseus* [5]. Substanța obținută avea o toxicitate redusă și era foarte activă asupra germenilor gramnegativi. Un an după izolarea streptomisinei s-a pus în evidență proprietatea acestui antibiotic de a inhiba, atât in vitro, cât și in vivo, multiplicarea germenului tuberculozei, *Mycobacterium tuberculosis* [28], [29 a]. Streptomisina s-a dovedit un antibiotic de mare valoare terapeutică, fiind primul agent antimicrobian activ și eficient în meningita tuberculoasă.

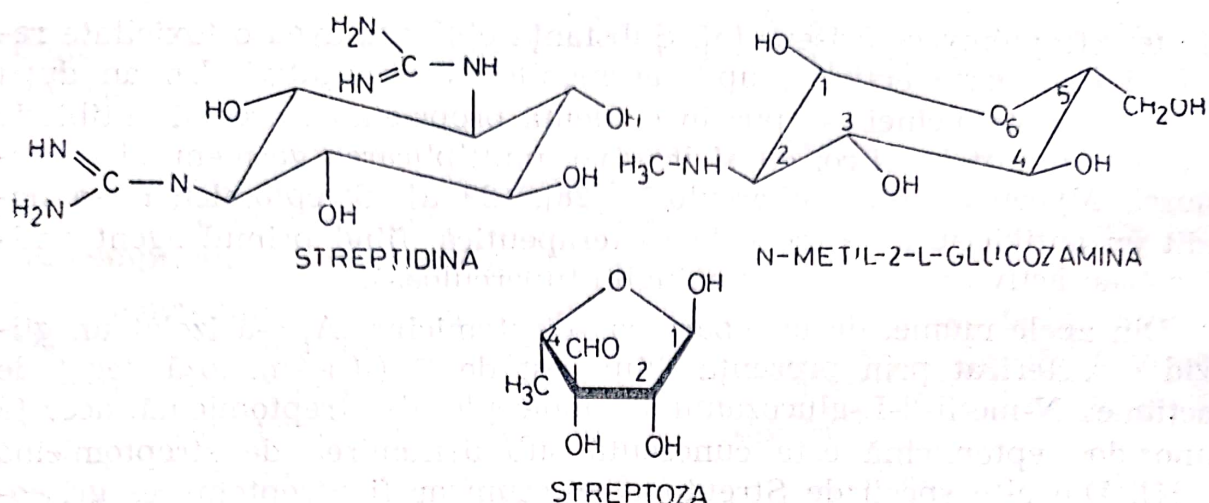
Din apele mume, de la separarea streptomisinei A, s-a izolat un glicozid caracterizat prin prezența unui rest de D (+)—manoză, legat de fracțiunea N-metil-2-L-glucozamină a moleculei de streptomisină; această manozidostreptomisină este cunoscută sub denumirea de streptomisină B [31]. Din alte specii de *Streptomyces*, cum ar fi *Streptomyces griseo-carneus*, s-a putut izola o altă substanță foarte apropiată de streptomisină, hidroxistreptomisina, ceva mai toxică decât antibioticul devenit clasic și caracterizată prin faptul că radicalul metil din streptoză este înlocuit cu o grupare alcool primar [32], [33], [34].

Streptomisina este o substanță cristalină, cu caracter bazic, solubilă în apă, greu solubilă în eter și alți dizolvanți organici. Cu acizii formează săruri tribazice.

Soluția de streptomisină, mai ales la pH 3—7, este mai stabilă decât cea a penicilinei G. Streptomisina are activitate maximă în mediu alcalin (pH 7,5), iar în mediu acid (pH 5,5—6) își pierde în jur de 5—10% din activitate. Combinându-se cu reactivii grupei carbonil, dă derivați inactivi [35]. De asemenea, este incompatibilă cu sărurile metalice și cu soluțiile foarte acide sau foarte alcaline.

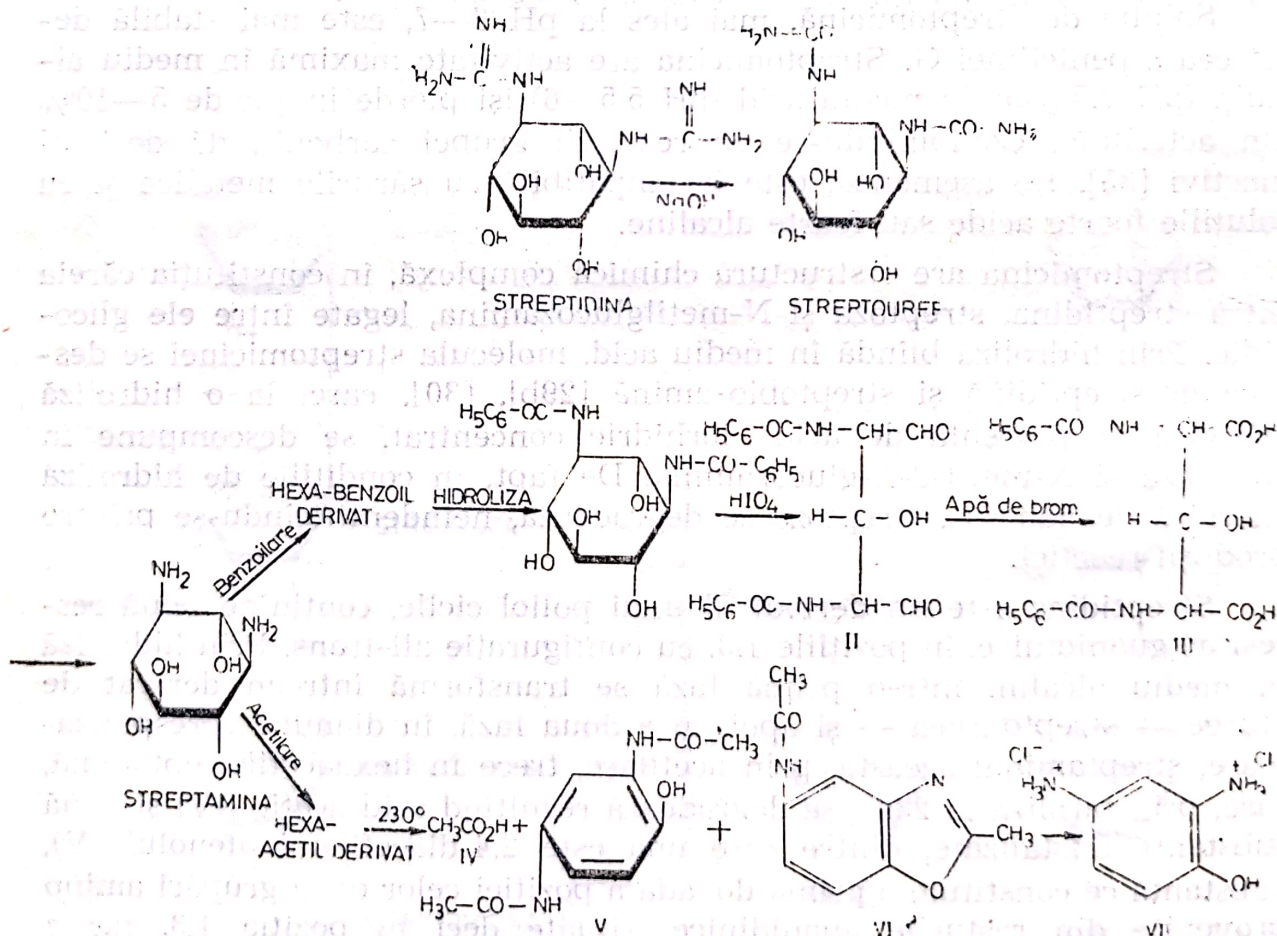
Streptomisina are o structură chimică complexă, în constituția căreia intră streptidina, streptoză și N-metilglucozamina, legate între ele glicozidic. Prin hidroliză blândă în mediu acid, molecula streptomisinei se desface în streptidină și streptobiozamină [29b], [30], care, la o hidroliză energetică în prezență de acid clorhidric concentrat, se descompune în streptoză și N-metil-2-L-glucozamină. De fapt, în condițiile de hidroliză energetică de mai sus, streptoză se degradează, neidentificându-se printre produșii reacției.

Streptidina este un derivat al unui poliol ciclic, conținând două resturi guanidinice, în pozițiile 1,3, cu configurație all-trans. Prin hidroliză în mediu alcalin, într-o primă fază se transformă într-un derivat de diuree — streptoureea — și apoi, în a doua fază, în diamina corespunzătoare, streptamina; aceasta, prin acetilare, trece în hexaacetilstreptamină, care, prin piroliză la 230°, se degradează rezultând acid acetic (IV) și două substanțe cristalizate, dintre care una este 2,4-diacetilaminofenolul (V), substanță ce constituie o primă dovadă a poziției celor două grupări amino provenite din resturile guanidinice, situate deci în poziția 1,3, iar a doua, un produs de degradare, este 5-acetamido-2-metilbenzoxazolul (VI),



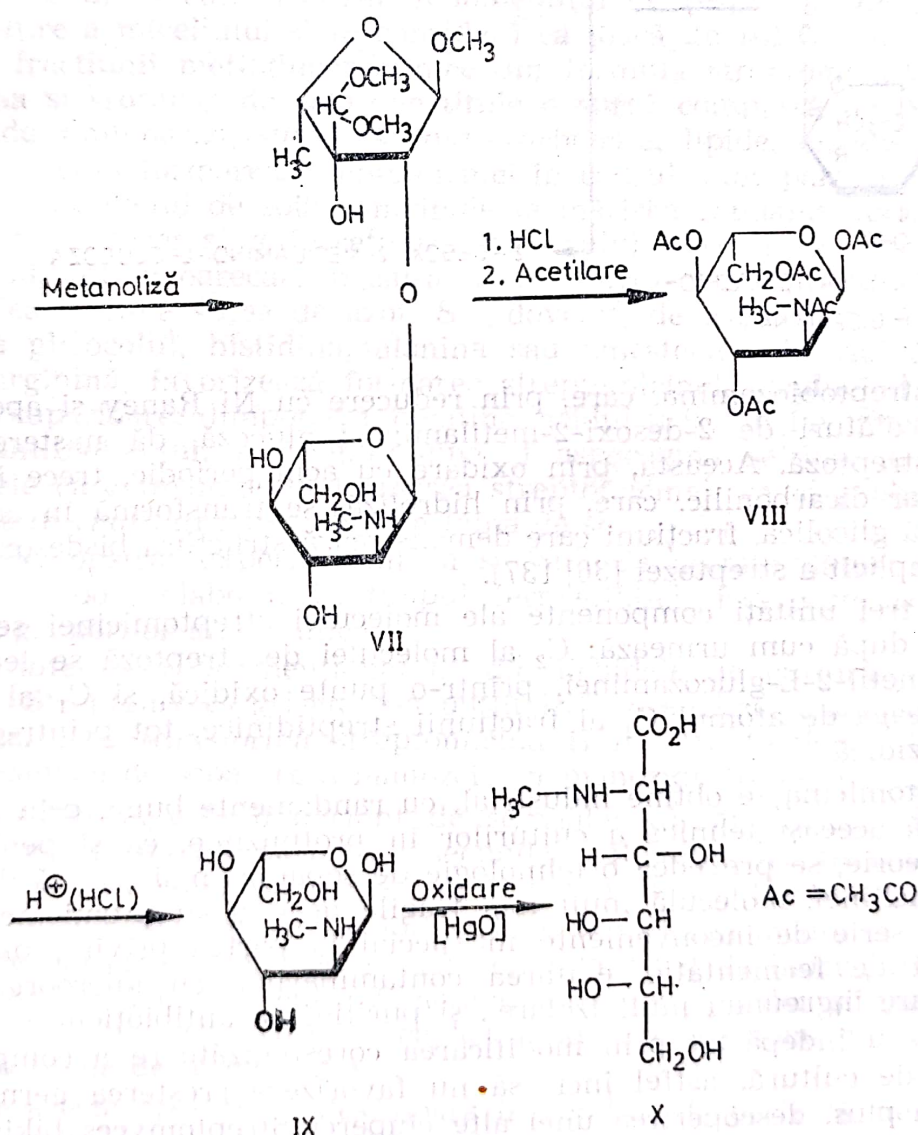
care, prin hidroliză acidă, trece în diclorhidratul 2,4-diaminofenolului (VII), produs identic cu cel de sinteză.

Prin benzoilare, streptomycina formează un hexabenzoil derivat, intermediar ce, printr-o hidroliză blândă, trece în N,N'-dibenzoilstreptamina (I), aceasta prin oxidare cu acid periodic formează o dialdehidă (II), ușor transformată, tot prin oxidare, dar cu apă de brom, în acid 2,5-dibenzoil-amino-3-hidroxi-glutaric (III) (vezi schema).



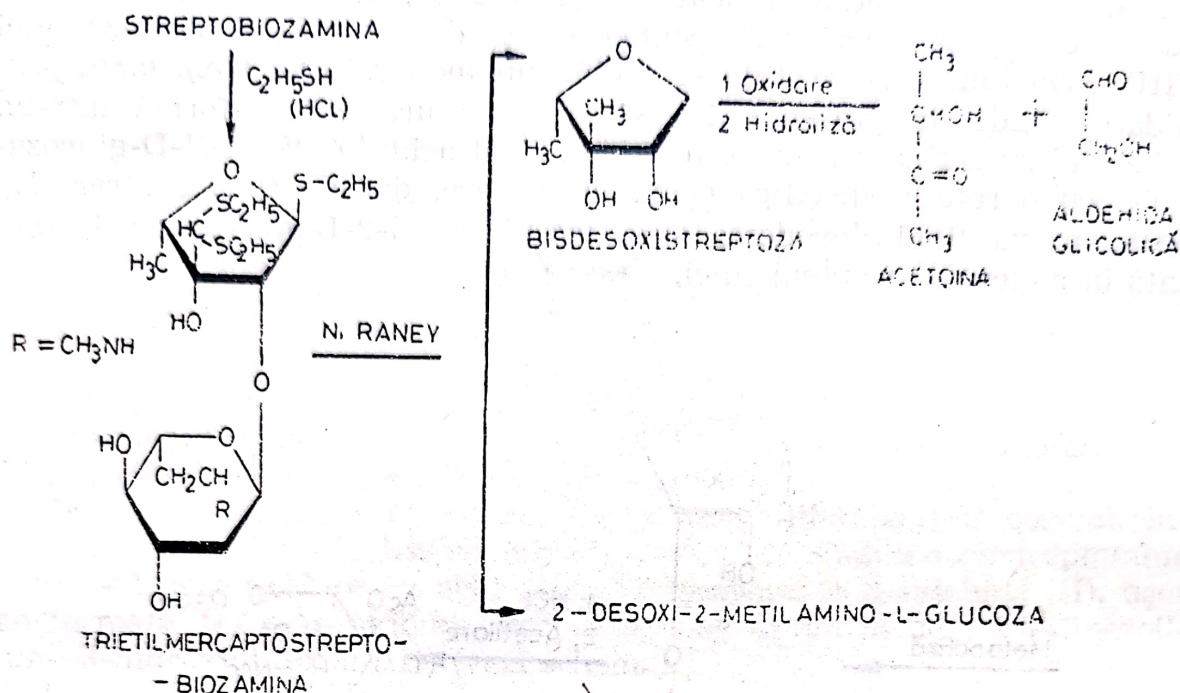
SCHEMA NR 1

Prin metanoliză blindă (schema Nr. 2), streptomicina se transformă în dimetilacetalul metilstreptobiozaminei (VII); aceasta, în continuare, se hidrolizează în mediu de acid clorhidric concentrat și apoi, după acetilare, se izolează derivatul pentaacetilat al N-metil-2-L-glucozaminei (VIII). Prin hidroliza acestuia se obține un monozaharid (IX), care, prin oxidare blindă, în prezență de oxid de mercur, se transformă într-un aminoacid cu același punct de topire ca și al acidului N-metil-D-glucozaminic, cu o rotație specifică egală în valoare, dar de sens contrar (X). Acest produs final dovedește structura N-metil-2-L-glucozaminei, prezentă în molecula streptomicinei.



SCHEMA NR.2.

Deoarece streptoza nu a putut fi izolată fiind instabilă, structura sa a fost demonstrată plecând de la un derivat al streptobiozaminei: trietil-



mercaptostreptobiozamina, care, prin reducere cu Ni Raney și apoi prin hidroliză, alături de 2-desoxi-2-metilamino-L-glucoză, dă naștere la o bisdesoxistreptoză. Aceasta, prin oxidare cu acid periodic, trece într-un intermediar dicarbonilic, care, prin hidroliză, se transformă în acetoină și aldehydă glicolică, fracțiuni care demonstrează structura bisdesoxistreptozei și implicit a streptozei [36] [37].

Cele trei unități componente ale moleculei streptomicinei se leagă glicozidic după cum urmează: C_2 al moleculei de streptoză se leagă de C_1 al N-metil-2-L-glucozaminei, printr-o punte oxidică, și C_1 al streptozei se leagă de atomul C_4 al fracțiunii streptidinice, tot printr-o legătură glicozidică.

Streptomicina se obține industrial, cu randamente bune, prin biosintează, după aceeași tehnică a culturilor în profunzime, ca și penicilina. Deși, în teorie, se prevedea o tehnologie de separare mai ușoară decât în cazul penicilinei, moleculă mult mai fragilă decât a streptomicinei, s-au întâlnit o serie de inconveniente în special la partea privind protecția procesului de fermentație, evitarea contaminărilor cu microorganisme străine, care îngreunau mult izolarea și purificarea antibioticului. Aceste greutăți s-au îndepărtat prin modificarea corespunzătoare a compoziției mediului de cultură, astfel încât să nu favorizeze creșterea germenilor străini. În plus, descoperirea unei alte ciuperci *Streptomyces bikiniensis*, tot producătoare de streptomicină, chiar cu randamente mai ridicate și mai rezistentă față de infecțiile cu germeni străini, a permis obținerea streptomicinei, în condiții industriale destul de bune.

Procesul de fermentație cuprinde trei faze principale. Prima fază este caracterizată prin înmulțirea miceliului pe seama substanțelor azotate și hidrocarbonate din mediul de cultură, care, concomitent, încep să scadă cantitativ. Se formează primele cantități de streptomicină și acid lactic, cantitatea ultimei substanțe crescând în prezența unui miceliu mai matur. Faza a doua este foarte importantă, deoarece, în acest timp, se elaborează cea mai mare cantitate de antibiotic. Se constată un început de autoliză a miceliului, ceea ce determină creșterea atât a conținutului în azot cât și a amoniacului, și deci și a pH-ului. În faza a treia, procesul de autoliză se continuă și când cantitatea de streptomicină începe să scadă, procesul de fermentație se oprește.

Glucoza din mediu servește fenomenului de respirație, de formare, de înmulțire a miceliului și se consideră că joacă un rol însemnat în alcătuirea fracțiunii metilglucozaminice din formula streptomicinei.

Făina și șroturile de soia constituie o sursă complexă de materiale — peptide, aminoacizi, substanțe hidrocarbonate, lipide, enzime etc. —, care favorizează formarea streptomicinei în cadrul unor parametri corespunzători, iar uleiul de soia contribuie la mărirea randamentelor în antibiotic, a biomasei și a întreținerii procesului normal de fermentație, completând, într-o oarecare măsură, rolul glucozei. Sulfatul de amoniu servește ca o bună sursă de azot. S-a dovedit, de asemenea, că aminoacizii, ca glicocolul, histidina, alanina sau amestecuri de valină, histidină și arginină, favorizează formarea streptomicinei, conducând la randamente superioare; dimpotrivă, creatina, acidul uric, nu favorizează biosinteza antibioticului, însă, glutamina și asparagina se înscriu printre substanțele care favorizează formarea streptomicinei, ca și prolina, care se găsește în cantități apreciabile în făina de soia.

S-a demonstrat experimental că și ionii de acetat, alături de bixidul de carbon, elaborat în timpul fermentației, iau parte activă la formarea grupărilor guanidinice.

Este interesant de menționat că din lichidele de cultură ale actinomicetei *Streptomyces griseus* s-a putut izola o enzimă, manozidostreptomicinază, care transformă streptomicina B în streptomicină A, printr-un mecanism de separare a manozei din manozidostreptomicină.

De asemenea, este important de semnalat că miceliul de *Streptomyces griseus* formează, ca produs secundar, vitamina B₁₂. În unele condiții, acesta poate constitui o materie primă pentru obținerea vitaminei.

În tehnicile de fermentație industrială, inocularea mediului nutritiv se face, de obicei, în trei trepte; la început la nivel de inocul, în câteva sute de litri de lichid de cultură, pentru formarea sporilor și conidiilor. Acest lichid se trece în vase cu capacități de zeci de tone, în care are loc reacția finală de fermentație.

Toate aceste operații se desfășoară în condiții de perfectă sterilitate, ceea ce permite dezvoltarea numai a microorganismului producător de antibiotic.

Tehnica industrială de biosinteză expusă mai sus în linii generale, în realitate foarte delicată și complicată în amănuntele ei, se aplică atât

la obținerea penicilinei și streptomisinei, cât și a tuturor antibioticelor ce rezultă în urma extracției industriale a mediilor de cultură.

După ce procesul de fermentație, care se desfășoară la o temperatură de 27—28° și un pH inițial de 7—7,3 până la 8—8,5, ca valoare finală s-a terminat, lichidul de cultură, separat prin filtrare de miceliul ciupercii, conținând în jur de 0,005% streptomisină, se trece pe o rășină carboxilică de ioni, care fixează streptomisina. Se eluează rășina cu acid sulfuric diluat, în jur de 4%, operația se repetă și soluția acidă rezultată se trece peste o rășină sulfonică cu scopul de a demineraliza soluția de unii cationi prezenți (Ca, Mg, Fe). Soluția, astfel obținută, se concentrează în vid și se tratează cu cărbune activ, care fixează pigmenții, dar și o parte din streptomisină, în jur de 10%, cantitate ce se recuperează prin eluarea cărbunelui cu apă. Lichidul conținând majoritatea antibioticului se reunește cu lichidul precedent de eluare și se sterilizează prin filtrare, cu ajutorul filtrelor Seitz; filtratul se trece în atomizor, obținându-se astfel streptomisina, care apoi se condiționează.

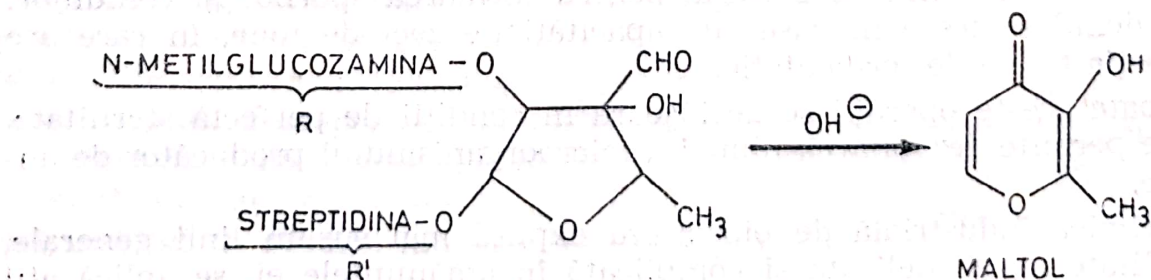
Alte procedee antrenează streptomisina sub formă de săruri duble de calciu, prin tratare cu clorură de calciu, în vederea izolării sau recomandă cromatografia pe coloană de oxid de aluminiu pentru purificare; de asemenea, se mai întrebuintează precipitarea streptomisinei sub formă de picrat, reinekă sau heliantat, combinații din care se regenerează antibioticul.

Procedee mai vechi, astăzi depășite, au recurs la fixarea antibioticului din lichidele de fermentație pe cărbune activ.

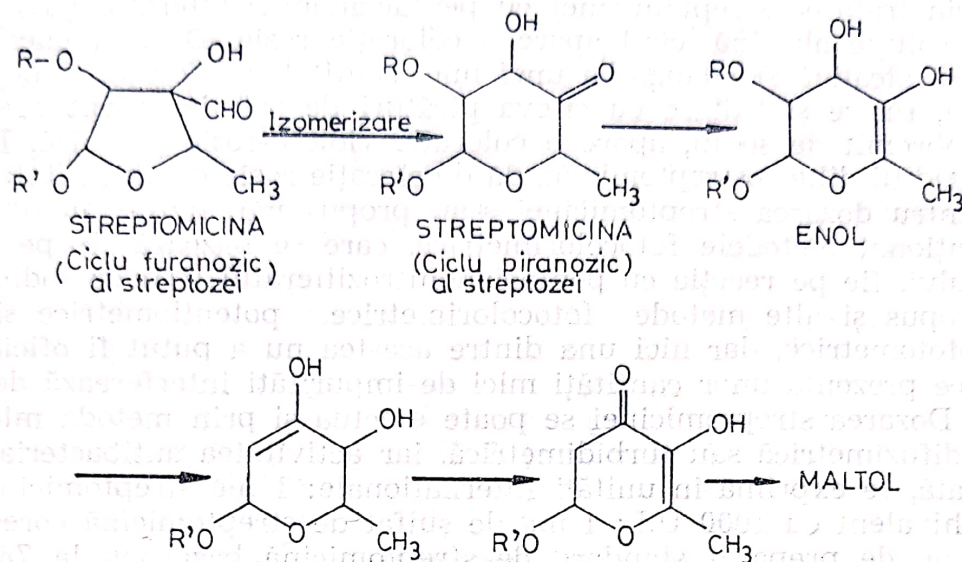
Pentru obținerea sulfatului de streptomisină se tratează streptomisina bază cu o soluție alcoolică de acid sulfuric. Autorii ruși evită liofilizarea sau atomizarea soluției complexului calcic, obținând direct sulfatul de streptomisină, prin precipitare, după tratare cu sulfat de trietilamină [32].

Streptomisina se poate identifica prin hidroliză alcalină, apoi, după acidulare și adăugarea unei sări de fier (III), se obține o colorație violetă. Reacția constă în formarea unei pirone, maltolul sau 3-hidroxi-2-metil- γ -pirona, rezultat prin degradarea restului de streptoză.

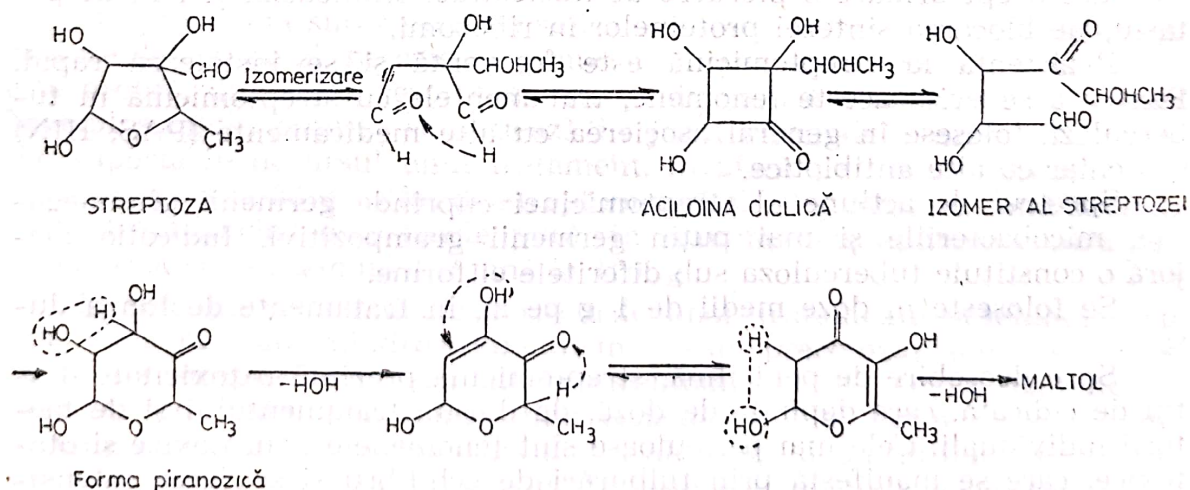
Acțiunea reactivilor alcalini asupra moleculei streptomicinelor se soldează cu modificări substanțiale, cu toate că dihidrostreptomisina se dovedește a fi încă destul de stabilă. Streptomisina se hidrolizează în mediu alcalin și cea mai caracteristică transformare are loc asupra streptozei care se transformă în maltol și oximaltol:



Cercetătorii canadieni [33] au studiat mecanismul formării maltolului în mediu alcalin și au propus următoarea schemă de reacții:



Acest mecanism este contestat de cercetătorii sovietici [34], care consideră, pe de o parte, că α -hidroxialdehidele terțiare nu se pot transforma în α -cetone decât la un pH destul de scăzut sau în mediu alcalin numai în prezența hidroxizilor de plumb sau de cupru, iar, pe de altă parte, că obținerea maltolului din dimetilacetalul metilstreptobiosaminei presupune o mare lăbilitate a legăturilor glicozidice, în condițiile reacției. Astfel, după Semiakin și colab. streptoza, în mediu alcalin, se transformă într-o aciloină ciclică, care, prin hidroliză, conduce la un izomer al streptozei. Aceasta, luând forma piranozică se ciclizează în maltol:



Reacția de culoare indicată mai sus, în anumite condiții poate servi la determinarea cantitativă a streptomiceinei. Dihidrostreptomiceina nu dă această reacție. Metilglucozamina se identifică prin tratarea streptomici-

nei cu acetilacetonă în mediu alcalin și apoi cu etanol, în mediu acid, cînd se obține o colorație roșie aprinsă. Grupările guanidinice se identifică prin tratarea streptomisinei cu pentacianonitrozilferatul (III) de sodiu în soluție alcalină, cînd apare o colorație roșie. De asemenea, după hidroliză alcalină și adăugarea unei mici cantități de soluție alcoolică de α -naftol, răcire și tratare cu cîteva picături de soluție recent preparată de hipobromit de sodiu, apare o colorație violetă-roșie deschisă. În aceleași condiții dihidrostreptomisina dă o colorație roșie deschisă (F.R. VIII).

Pentru dozarea streptomisinei s-au propus mai multe metode. Sînt de menționat metodele fotolorimetrice, care se bazează fie pe reacția maltolului, fie pe reacția cu pentacianonitrozilferatul (III) de sodiu. S-au mai propus și alte metode fotolorimetrice, potențimetrice și chiar spectrofotometrice, dar nici una dintre acestea nu a putut fi oficializată, deoarece prezența unor cantități mici de impurități interferează determinările. Dozarea streptomisinei se poate efectua și prin metoda microbiologică difuzimetrică sau turbidimetrică, iar activitatea antibacteriană determinată, se exprimă în unități internaționale: 1 mg streptomisină bază este echivalent cu 1000 U.I.; 1 mg de sulfat de streptomisină corespunde la 798 μ g de preparat standard de streptomisină bază sau la 780 U.I.; 1 mg de streptomisină bază este egal cu 1,251 mg sulfat, iar 1 U.I. de sulfat corespunde la 1,282 μ g.

După administrarea per os, streptomisina este absorbită în cantitate mică prin tractul digestiv; se elimină prin urină și pe cale digestivă, putînd astfel să distrugă flora microbiană intestinală, sensibilă. Administrată pe cale parenterală este repede absorbită în sînge.

Activitatea streptomisinei se manifestă îndeosebi asupra germenilor patogeni în faza lor de proliferare, decît în perioada lor de repaus.

Mecanismul de acțiune al streptomisinei este puțin cunoscut; se bănuiește că antibioticul produce fie o alterare a membranei citoplasmice, care are drept urmare o pierdere de nucleotide, aminoacizi și ioni de potasiu, fie blocarea sintezei proteinelor în ribozomi.

Rezistența la streptomisină este frecventă și se instalează rapid. Pentru a se evita aceste fenomene, tratamentele cu streptomisină în tuberculoză folosesc în general asocierea cu alte medicamente (PAS, HIN) sau chiar cu alte antibiotice.

Spectrul de acțiune al streptomisinei cuprinde germenii gramnegativi, micobacteriile și mai puțin germenii grampozitivi. Indicația majoră o constituie tuberculoza sub diferitele ei forme.

Se folosește în doze medii de 1 g pe zi, în tratamente de lungă durată.

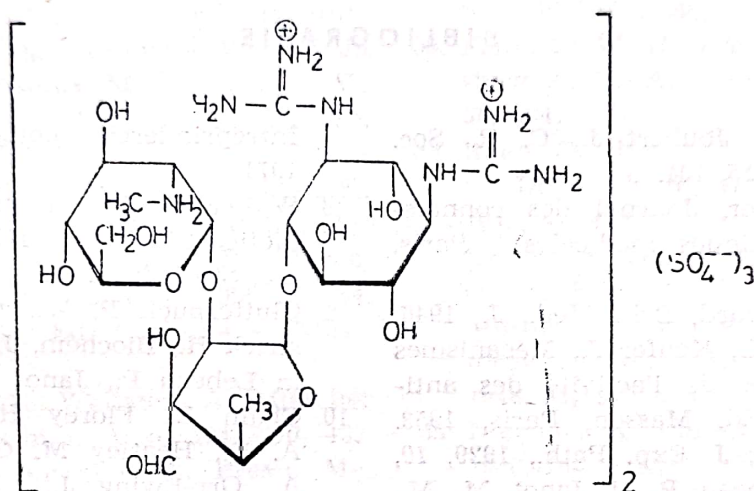
Spre deosebire de penicilină, streptomisina prezintă o toxicitate destul de ridicată, care depinde de doză, de durata tratamentului și de factorii individuali. Cele mai periculoase sînt fenomenele neurotoxice și ototoxice, care se manifestă prin tulburări de echilibru și scăderea intensității auzului.

Un derivat de streptomisină folosit în terapeutică este dihidrostreptomisina, obținut prin reducerea catalitică la alcool primar a grupării aldehidice din molecula de streptoză. Proprietățile fizico-chimice sînt si-

milare cu ale streptomisinei. Poate fi deosebită de aceasta prin reacția maltolului, care este negativă în cazul dihidrostreptomisinei.

Activitatea antibacteriană este de asemenea similară cu a streptomisinei, dar tulburările auditive sînt mai intense și ireversibile, contrar părerii existente pînă nu de mult. De aceea, în prezent dihidrostreptomicina se recomandă cu prudență numai în cazurile de intoleranță la streptomycină și este pe cale de a fi depășită ca tuberculostatic.

Sulfatul de streptomycină, Streptomycinum sulfuricum Streptomycini sulfas, $C_{42}H_{78}N_{14}O_{24} \cdot 3H_2SO_4$. Pulvere albă sau alb-gălbuie, higroscopică,



fără miros sau cu slab miros caracteristic, gust amar, solubilă în apă, insolubilă în solvenții organici, $[\alpha]_D^{20} -78^\circ$ la -83° ($c = 2\%$, apă). Trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzute în Farmacopeea Română, ed. a IX-a.

Streptomycină sub formă de sulfat, se administrează în mod obișnuit în doze de 1 g pe zi, pe cale intramusculară sau intravenoasă; calea orală este ocolită, din cauza resorbției extrem de reduse a antibioticului (2%). Nivelul sanguin obținut se situează în jurul cifrei de 5 $\mu\text{g/ml}$. Bolnavii pot suporta în decursul unui tratament, în afară de cazuri excepționale, cantități pînă la 30 g sulfat de streptomycină și 20 g dihidrostreptomycină; dacă streptomycină este foarte pură; în tratamentele aplicate contra tuberculozei, se pot administra pînă la 120 g.

În intenția de a îndepărta riscurile unor tratamente îndelungate cu streptomycină sau dihidrostreptomycină s-au preconizat amestecuri de sulfat de streptomycină sau dihidrostreptomycină, cu acidul pantotenic, derivații cu acidul pantotenic fiind considerați mai puțin toxici. Studii recente au arătat că aceste combinații, ale celor două antibiotice cu acidul pantotenic, prezintă aceleași pericole în tratamentele incorecte.

Industria noastră de medicamente prepară streptomycină și o condiționează în flacoane sub formă de sulfat de streptomycină, corespunzînd la 1 g streptomycină bază. De asemenea, produce amestecul de sulfat de streptomycină (80%) și pantotenat de streptomycină (20%), condiționat în

flacoane cu un conținut echivalent cu 1 g streptomycină bază (Strepancil), ca și un amestec cu o neurotoxicitate acustico-vestibulară mult diminuată, constituit din sulfat de streptomycină, echivalent cu 1 g. bază și o serie de alte substanțe, în majoritate de tip vitamine, ca vitaminele B₁ (0,0104 g), B₂ (0,00125 g sub formă de fosfat), B₆ (0,00104 g), nicotinamidă (0,0104 g), $\pm$ metionină (0,0208 g) sau metionină (0,0104 g) și clorhidrat de histamină (0,0068 g), amestec condiționat în flacoane injectabile, cunoscut sub denumirea de Strevital.

BIBLIOGRAFIE

1. Pasteur L., Joubert J., C. R. Soc. Biol., 1877, 85, 101.
2. Babeș Victor, Journal des connaissances pratiques médicales, Paris, 1885.
3. Florey Howard, Brit. Med., J., 1946.
4. Janot M. M., Keufer J., Mécanismes biochimiques de l'activité des antibiotiques, Ed. Masson, Paris, 1953.
5. Fleming A., J. Exp. Path., 1929, 10, 226, in Lebeau P. și Janot M. M., Traité de Pharmacie Chimique, Ed. Masson, Paris, 1955—1956, vol. V., p. 3801.
6. Chatz A., Bugie E., Waksman S. A., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1944, 55, 66, in Lebeau și Janot, loc. cit., p. 3830.
7. Nenițescu C. D., Huch Cireșica, Huch A., Angew. Chem., 1956, 68, 438, Revista de Chimie, 1956, 10, 3.
8. Nenițescu C. D., Huch Cireșica, Alexandrescu E., Farmacia (București), 1964, 12, 705.
9. a. Ionescu-Stoian P., Florea Viorica, Ivanovici C., Midan Florica, Congres Microbiologie, București, 1965; Produse Farmaceutice, 1967; Brevet acceptat în Anglia, 1967, propus în Franța și Iugoslavia.
10. Horhogeia Gita, Florea Viorica, Produse farmaceutice, 1967, 4.
11. b. Balș M., Antibiograma și controlul de laborator al antibioterapiei, Întreprinderea poligrafică, Galați, 1971.
12. Walter A. M., Heilmeyer L., Antibiotika Fibel, Ed. III-a, Georg Thieme, Stuttgart, 1969, p. 52.
13. Clutterbuck P. W., Lowell R., Rastrick H., Biochem. J., 1932, 26, 1907, in Lebeau P., Janot M. M., loc. cit.
14. Chain E., Florey H. W., Gardner A. D., Heatley M. G., Jennings M. A., Orr-Ewing J., Sanders A. G., Lancet, 1940, 2, 226; Abraham E. P., Chain E., Fletcher C. M., Gardner A. D., Heatley N. G., Jennings M. A., Florey, H. W., ibid., 1941, 2, 177.
15. Moyer A. I., Coghill R. D., J. Bacteriol., 1946, 51, 57; 1946, 51, 79; 1947, 53, 329, in Brunner R., Machek G., Die Antibiotika, Partea 1a, Ed. Carl Hans, Nürnberg, 1962.
16. Brunner R., Machek G., loc. cit. p. 285 și 335.
17. Du Vigneaud V., Carpenter F. H., Holley R. W., Livermore A. H., Rachele J. R., Science, 1946, 104, 431.
18. Sheehan J. C., Henery-Logan K. H., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 1262; ibid., 1959, 81, 3089; ibid., 1962, 84, 2983.
19. Arnstein H. R. V., Ann. Rep. Chem. Soc., 1957, 44, 339.
20. Walter A. M., Heilmeyer L., Antibiotika Fibel, loc. cit. p. 161.

41. Doyle P. F., Hardy K., Nayler C. H. J., Soulal J. M., Stove R. E., Walddington J. R. H., J. Chem. Soc., 1962, 1453, in Flynn H. E., p. 77, loc. cit.
42. Ekström B., Gomez-Revilla A., Mollberg R., Thelin H., Sjöberg B., Acta Chem., Scand., 1965, 19, 281, in Flynn, p. 79, loc. cit.
43. Harcastle A. G. jr., Jonston A. D., Passetta A. C., Scott I. A., Sutherland A. S., J. Org. Chem., 1966, 31, 897, in Flynn H. E., p. 80, loc. cit.
44. Glombitza W. K., Ann. 1964, 673, 166.
45. Leanza J. W., Christensen G. B., Rogers F. E., Patchett A. A., Nature (London), 1965, 207, 1395, in Flynn H. E., p. 83, loc. cit.
46. Dane E., Dockner T., Chem. Ber., 1965, 98, 789.
47. Bamberg P., Ekström B., Sjöberg B., Acta Chem. Scand., 1967, 21, 2210.
48. Patent S.U.A. Nr. 3499909 — 1970.

2.2.1.3. Cloramfenicol (D.C.I.; D.R.), Cloromicetină, D(-)treo-1-(para-nitrofenil)-2-dicloracetamido-1,3-propandiol. După trei ani de la descoperirea streptomisinei, care completa atât de util, activitatea penicilinei, studiile asupra antibioticelor, în continuă dezvoltare, au condus la izolarea unui nou antibiotic, cloramfenicol (1947), tot dintr-o specie de *Streptomyces*.

Activitatea acestei substanțe se caracterizează prin faptul că un număr de germeni atât gramnegativi cât și grampozitivi, erau sensibili față de noul antibiotic: se întrunea astfel într-o singură substanță, atât proprietățile antibacteriene ale penicilinei, cât și cele ale streptomisinei, ceea ce constituia pe acea vreme un fapt nou de o remarcabilă importanță, fără a mai socoti activitatea cloramfenicolului asupra infecțiilor produse de rickettsii și de unele virusuri mari, agenți infecțioși asupra cărora antibioticele cunoscute pe atunci, erau lipsite de activitate. Antibiotic cu spectru larg de acțiune, izolat în anul 1948 de două grupe de cercetători conduse respectiv de Ehrlich J., și Carter H., [2], dintr-o actinomicetă, neidentificată și izolată dintr-un sol din Caracas-Venezuela (Burkholder P. R., 1947) [1] și din Urbana, Illinois-S.U.A.

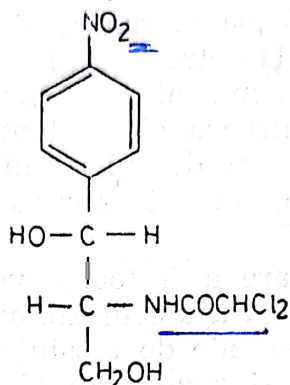
Microorganismul astfel izolat a primit numele de *Streptomyces venezuelae*, după numele țării din al cărui sol a fost izolat pentru prima dată. Mai târziu, cercetători japonezi (H. Umezawa și colab., 1949) găsesc o altă specie producătoare de cloramfenicol, *Streptomyces omiyaensis*, dar tulpina cea mai valoroasă a fost *S. venezuelae*, întrebuințată în producția industrială a cloramfenicolului. Astfel, în condiții industriale se obține în mediul de cultură o concentrație de circa 89 $\mu\text{g/ml}$, în timp ce în laborator randamentele erau aproape duble, 169 $\mu\text{g/ml}$. Studiul mutanților a permis obținerea de tulpini mai valoroase, realizând, la nivel industrial, o concentrație ridicată de antibiotic, de circa 300 $\mu\text{g/ml}$.

Cloramfenicolul, denumit la început cloromicetină*, era înzestrat cu

* Denumit astfel fiind izolat și din *Streptomyces phaeochromogenes* var. *chloromyceticus*.

o acțiune favorabilă asupra unor boli în care alte antibiotice erau inactive, cum ar fi: febra tifoidă, tifosul exantematic și în unele boli virale.

Structura cloramfenicolului a fost repede elucidată [4], constatându-se, fapt rar pentru un produs de origine vegetală, prezența în moleculă sa a unui grup nitro, legat de ciclul benzenic care, în poziția 4,



CLORAMFENICOL

purta o catenă laterală: 2-dicloracetamido-1,3-propandiol; într-adevăr grupările nitro și dicloracetamidă constituiau o raritate printre substanțele naturale.

Diferitele colective de specialiști au realizat sinteza acestei molecule relativ simple [5] [6]; căile de sinteză au fost ulterior ameliorate, astfel încât, astăzi cloramfenicolul nu se prepară decât prin sinteză chimică.

Pulvere cristalină, de culoare albă sau alb-gălbuie, P.t.=194—153°, fără miros, cu gust foarte amar, greu solubilă în apă (0,25%, la 25°C), solubilă în solvenți organici, cu excepția benzenului și eterului de petrol; $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ pînă la $+20^\circ$ (c=5%, alcool), $[\alpha]_D^{25} = -25,5^\circ$ (acetat de etil).

Cloramfenicolul a fost obținut pentru prima dată pe cale fermentativă, printr-o metodologie asemănătoare cu cea care a condus la obținerea penicilinei.

Există un număr mare de variante ale metodelor de obținere pe cale extractivă a cloramfenicolului [3], însă, deoarece antibioticul se prepară astăzi exclusiv pe cale de sinteză, nu s-a insistat asupra lor.

În special, în scurta perioadă cît a durat obținerea cloramfenicolului pe cale fermentativă, s-au studiat, ca și la penicilină, streptomycină și alte antibiotice, influența diferitelor substanțe cu proprietăți de precursor. Astfel, s-a examinat acțiunea diferitelor halogenuri asupra randamentelor în cloramfenicol și s-a ajuns la concluzia, pe cale experimentală, că nici clorurile, nici bromurile și nici fluorurile sau iodurile nu favorizează biosinteza acestui antibiotic. De asemenea, s-a studiat în mod amănunțit rolul aminoacizilor în formarea cloramfenicolului, în special ca sursă de azot. S-a făcut remarcă utilă că mici cantități (0,01%) de aminoacizi ca, fenilalanina, tirozina și metionina, utilizați separat sau în amestec și adăugați mediului de cultură complex, determină o creștere a randamentului

în cloramfenicol de la 300 μg la 480 μg pentru 100 ml mediu de cultură. Pe un mediu de cultură mineral, fenilalanina, norleucina, leucina, alanina și serina produc o mărire a cantității de antibiotic și se presupune că acești aminoacizi, în special serina, iau parte la sinteza fracțiunii serinolice din molecula cloramfenicolului.

Cît privește formarea acestui antibiotic în procesul de biosinteză, este logic să se presupună, la prima vedere, că ia naștere din condensarea p-nitrofenilserinolului sau D-(-)treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propanediolul) cu acidul dicloracetic, mai ales că enzimele unor microorganisme (Proteus, E. coli etc.) hidrolizează cloramfenicolul în cele două componente amintite și că adăugarea de mici cantități de p-nitrofenilserinol mediilor sintetice de cultură, face să crească randamentul în cloromicetină.

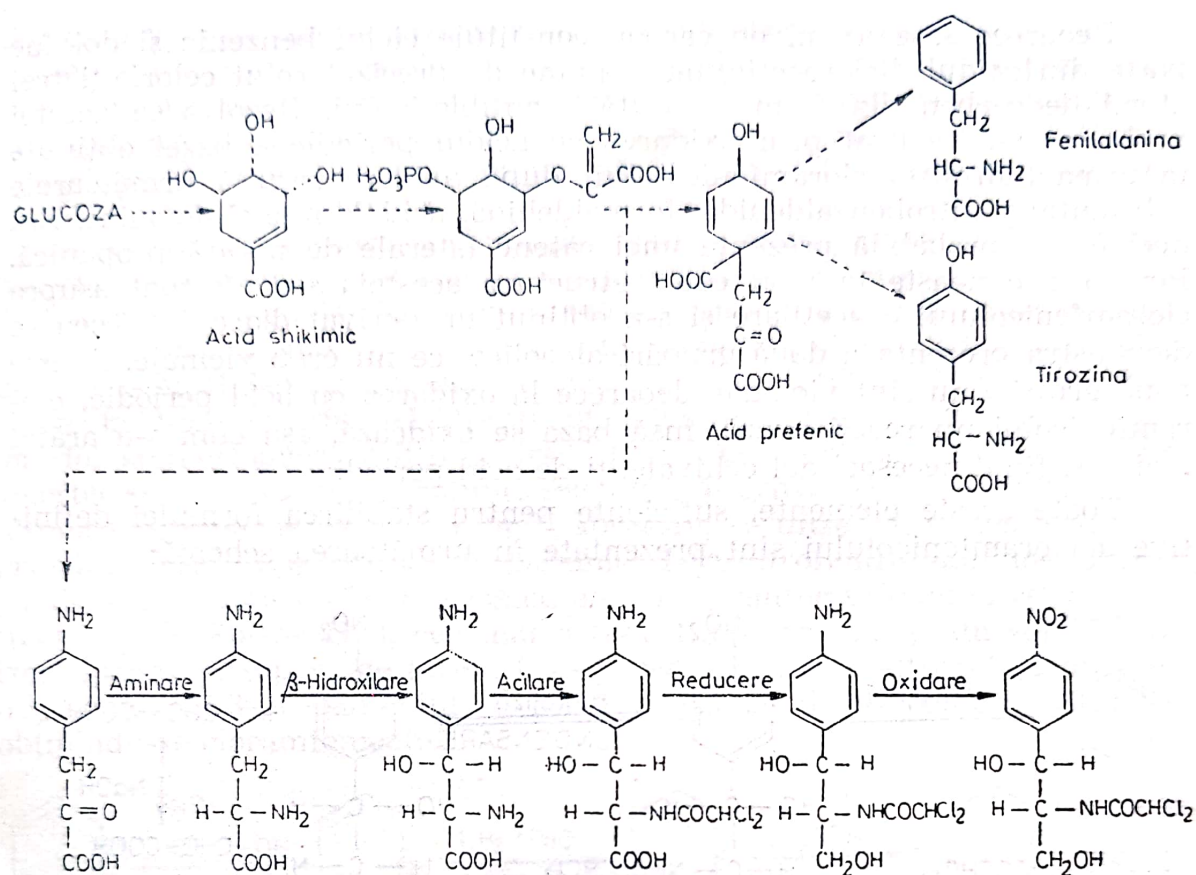
Această ipoteză, care pare a fi foarte verosimilă, nu s-a confirmat experimental, dovedindu-se, cu ajutorul atomilor marcați, că mecanismul formării cloramfenicolului pe cale de biosinteză nu are loc prin condensarea p-nitrofenilserinolului și a acidului dicloracetic și deci trebuie să capete o altă soluție.

Studii relativ recente [26] au avut drept scop rezolvarea acestei probleme. Ipoteza de lucru propusă s-a bazat pe asemănarea structurală a moleculelor de cloramfenicol cu ale aminoacizilor aromatici și s-a considerat că, pînă la un punct, biosinteza acestor două categorii de substanțe decurge în mod identic. S-a demonstrat că nici fenilalanina și nici tirozina nu sînt încorporate ca atare în fracțiunea p-nitrofenilserinolică a moleculei cloramfenicolului. Astfel, se știe că acidul shikimic joacă un rol important în fiziologia vegetală, fiind precursorul unui număr important de compuși aromatici sintetizați de celulă, printre aceștia cităm și unii aminoacizi aromatici, cum ar fi fenilalanina și tirozina. Dealtfel, adăugînd acid shikimic marcat în mediul de cultură a fost constatată prezența izotopului în mod preferențial în molecula cloramfenicolului și în a aminoacizilor aromatici. O dovadă în plus a fost adusă, preparînd mediul de cultură cu substanțe marcate (glicerol marcat la atomii de carbon 1 și 3 cu ^{14}C). S-a constatat că fracțiunea fenilpropan din cloramfenicol sau din fenilalanina proteinelor este marcată în mod asemănător.

Din datele de mai sus și din alte studii se poate reconstitui biosinteza cloramfenicolului, după cum urmează:

Din schema prezentată se constată că drumul către biosinteza aminoacizilor aromatici și a cloramfenicolului se desparte undeva înainte de formarea acidului prefenic, considerîndu-se prezența acidului p-aminofenilpiruvic ca intermediar între acidul shikimic și p-aminofenilalanină.

Următorul pas în biosinteza cloramfenicolului îl constituie β -hidroxilarea, prin formarea treo-p-aminofenilserinei. Urmează acilarea și reducerea, operațiuni a căror succesiune nu este demonstrată în mod indubitabil. Este însă sigur faptul că în urma acestor reacții rezultă N-dicloracetil-D-(-)-aminofenilserinolul, care este încorporat cu mare eficiență în molecula cloramfenicolului, după cum s-a demonstrat prin marcarea cu ^{14}C a funcției hidroximetil.



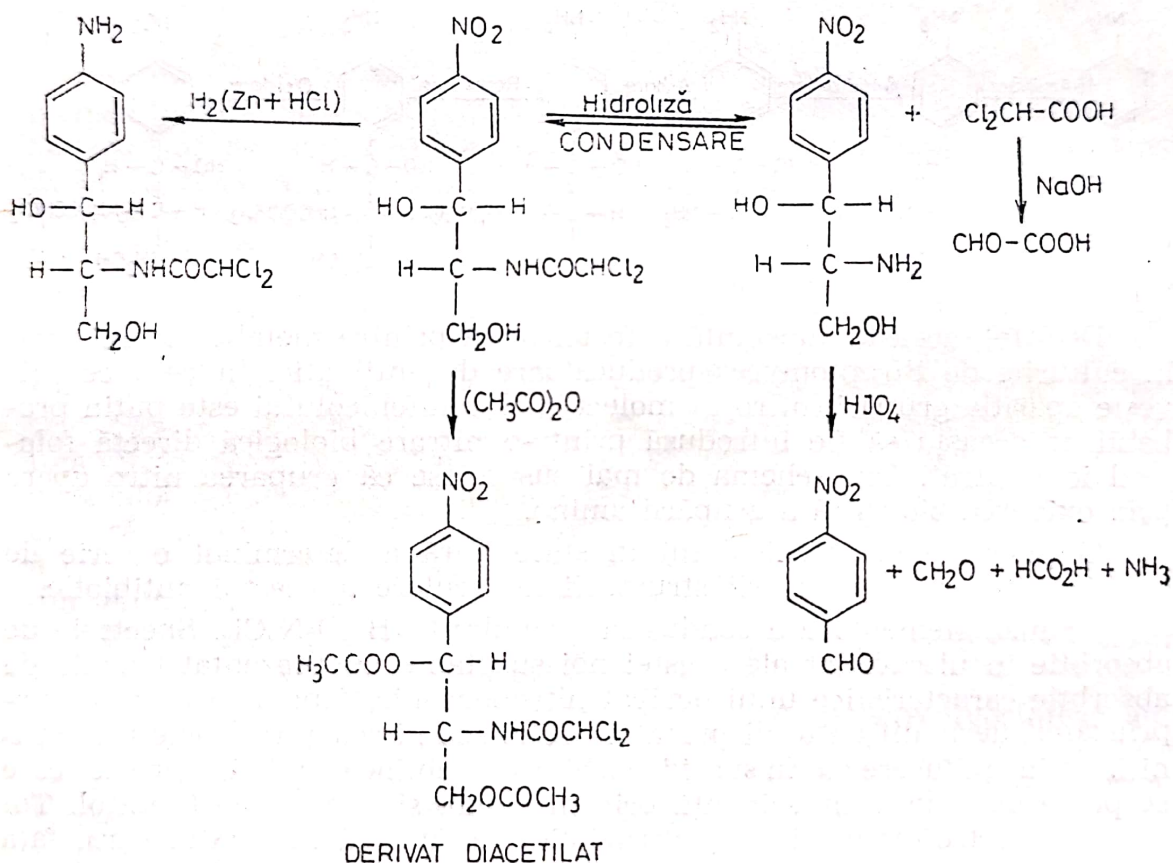
Dealtfel, această substanță a fost izolată printre metaboliții existenți în culturile de *Streptomyces* producătoare de antibiotic. În ceea ce privește apariția grupării nitro în molecula cloramfenicolului este puțin probabil ca aceasta să fie introdusă printr-o nitrare biologică directă folosind ioni nitrat. Din schema de mai sus reiese că gruparea nitro apare prin oxidarea biologică a grupării amino.

Obținerea cloramfenicolului în stare pură a determinat o serie de studii cu scopul cunoașterii structurii moleculare a acestui antibiotic.

Analiza elementară a condus la formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2\text{Cl}_2$. Spectrele de absorbție în ultraviolet ale acestei noi substanțe au prezentat benzile de absorbție caracteristice unui derivat nitrobenzenic, fapt de-a dreptul surprinzător, derivații naturali purtători de grupe nitro, fiind foarte rar întâlniți. Prin reducere cu Zn și acid clorhidric se obține o amină, funcție care se poate pune ușor în evidență prin diazotare și cuplare cu β -naftol. Tot analiza spectrofotometrică în ultraviolet a arătat că în poziția para, față de gruparea nitro, se găsește o catenă laterală. Prin hidroliză acidă sau alcalină, cloramfenicolul se descompune punând în libertate un acid — identificat ca fiind acidul dicloracetic — și o bază cristalizată, care conține o grupare amină liberă. Aceasta formează ușor un clorhidrat și se poate acila. Dealtfel, prin condensarea bazei cu dicloracetatul de metil se obține cloramfenicolul, identic cu cel natural; acidul dicloracetic, prin hidroliză alcalină, conduce la acid glioxilic.

Deoarece șase atomi de carbon constituie ciclul benzenic și doi fac parte din acidul dicloracetic, mai rămâne de precizat rolul celorlalți trei atomi de carbon din formula brută a antibioticului. Rezolvarea acestei probleme s-a realizat prin oxidarea cu acidul periodic a bazei obținute în urma hidrolizei cloramfenicolului; după oxidare rezultă următoarele substanțe: p-nitrobenzaldehydă, formaldehydă, acid formic și amoniac. Era deci foarte probabilă prezența unei catene laterale de natură propanică. Pentru a cunoaște în mod exact structura acestuia s-a efectuat asupra cloramfenicolului o acetilare și s-a obținut un derivat diacetilat, ceea ce demonstra prezența a două grupări alcoolice, ce nu erau vicinale. Aceste două grupări nu sînt vicinale, deoarece la oxidarea cu acid periodic, cloramfenicolul nu reacționează, însă baza se oxidează, așa cum s-a arătat mai sus, fiind necesari doi echivalenți de acid periodic.

Toate aceste elemente, suficiente pentru stabilirea formulei definitive a cloramfenicolului sînt prezentate în următoarea schemă:



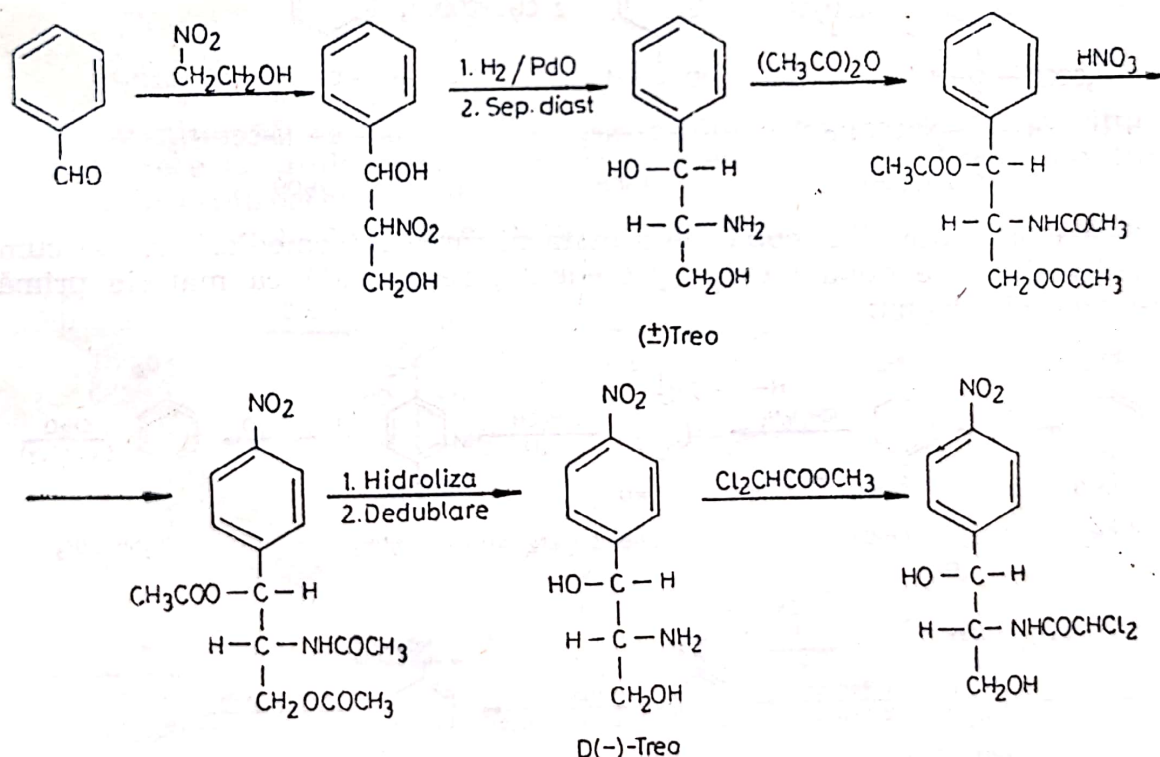
În concluzie, prin hidroliză, cloramfenicolul dă naștere celor doi componenți ai săi: p-nitrofenilserinolul sau D(-)-treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propandiolul și acidul dicloracetic.

Molecula cloramfenicolului avînd în lanțul lateral doi atomi de carbon asimetrici, va avea patru izomeri, care fac parte din două serii de

diastereoizomeri: treo și eritro. Fiecare serie este constituită din cei doi izomeri optic activi, formele (—) și (+), și din racemicul corespunzător.

Cloramfenicolul aparține, prin comparație cu izomeria existentă la efedrină, seriei pseudoefedrinei, deci seriei treo și mai precis diastereoizomerului D(—), de unde și denumirea de D(—)treo-1-(p-nitrofenil) 2-dicloracetamido-1,3-propandiol.

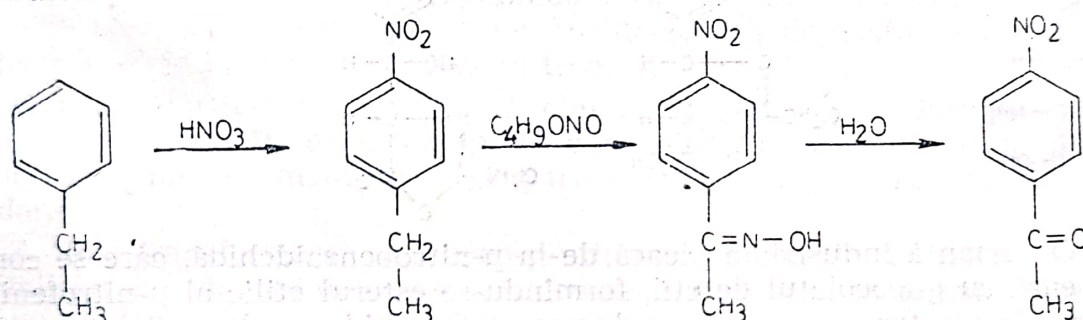
Structura moleculară a cloramfenicolului demonstrată prin degradările expuse mai sus, a fost confirmată prin câteva variante de sinteză. Una dintre primele metode [5] întrebuițează ca materie primă benzaldehida, care, cu 2-nitroetanolul și în prezența metoxidului de sodiu, formează 2-nitro-1-fenil-1,3-propandiolul; acesta se reduce catalitic (PdO), sub presiune, la 2-amino-1-fenil-1,3-propandiol, obținându-se un amestec al celor doi stereoizomeri, eritro și treo. Prin extracție cu cloroform, acest amestec se separă într-o fracțiune cristalizată (eritro) și una amorfă (treo), ultima fracțiune se acetilează, apoi, succesiv, se nitrează, se dezacetilează prin hidroliză, obținându-se un racemic; 1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propandiolul. Aceasta se dedublează cu acidul D-camforsulfonic în cei doi antipozii optici. Forma D(—), cea mai activă, fiind cea mai puțin solubilă în izopropanol, se separă de forma L (+) treo. În final D(—)treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propandiolul se condensează cu dicloracetatul de metil, obținându-se cloramfenicolul:



O altă metodă [6] propune ca materie primă acetofenona sau p-nitroacetofenona.

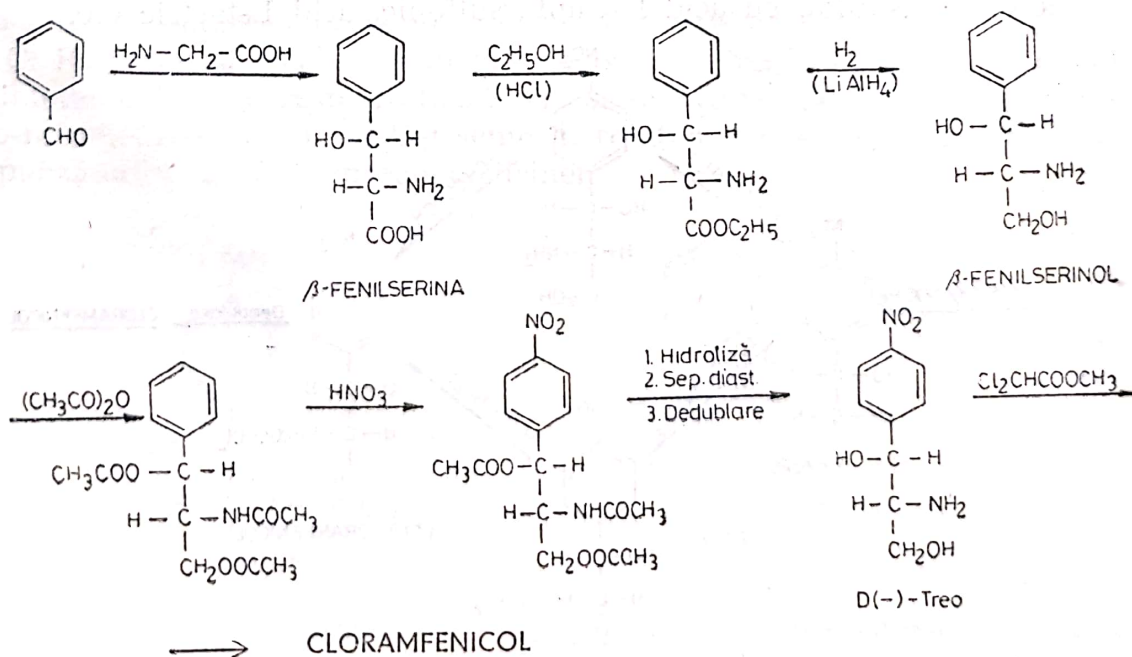
Acetofenona, prin metode obișnuite (nitrare, reducere, benzoilare), trece în benzamidoacetofenonă, care se condensează cu formaldehidă în

p-Nitroacetofenona se bromurează și se obține p-nitrobromacetofenona, intermediar care, prin produsul său de adiție cu hexametilentretamina și hidroliză în mediu acid (reacția M. Delépine 1895), conduce la p-nitroaminoacetofenona. Acest produs, într-o primă fază, se acetilează și, prin hidroximetilare cu formaldehidă în prezența carbonatului acid de sodiu, trece în 1(p-nitrofenil)-2-acetilamino-3-hidroxiopropanona. Intermediarul format se reduce cu izopropoxidul de aluminiu obținându-se un amestec al celor doi diastereoizomeri, dintre care (+)-treo-1-p-nitrofenil-2-acetilamino-1,3-propandiolul, prin hidroliză și dedublare cu acid D-camforsulfonic, conduce la D(-) treo-1-(p-nitrofenil) 2-amino-1,3-propan-diol. Acest produs se condensează cu dicloracetatul de metil, formându-se, în final, cloramfenicolul. O metodă foarte asemănătoare cu cea expusă mai sus servește industriei noastre de sinteză pentru prepararea cloramfenicolului. În această sinteză p-nitroacetofenona se obține conform următoarei scheme:



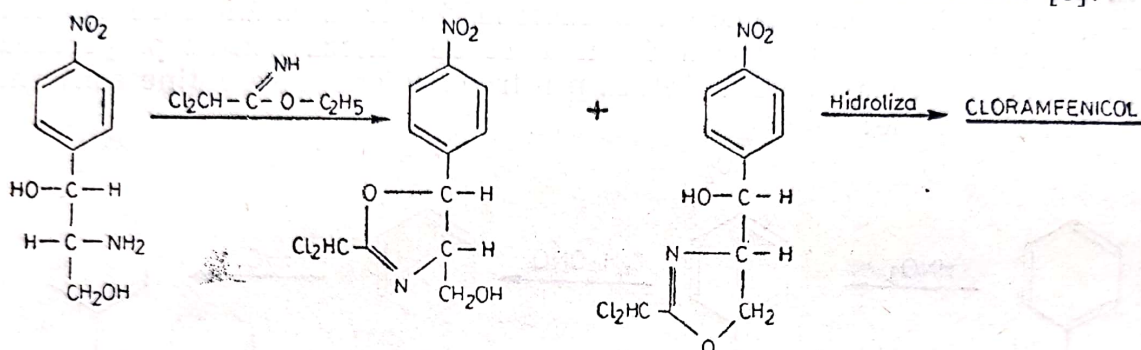
Se nitrează etilbenzenul la p-nitroetilbenzen, care, cu nitritul de butil, trece în p-nitroacetofenoxima și aceasta, prin hidroliză, se transformă în p-nitroacetofenonă.

O altă variantă de sinteză utilizează β -fenilserina după cum urmează:

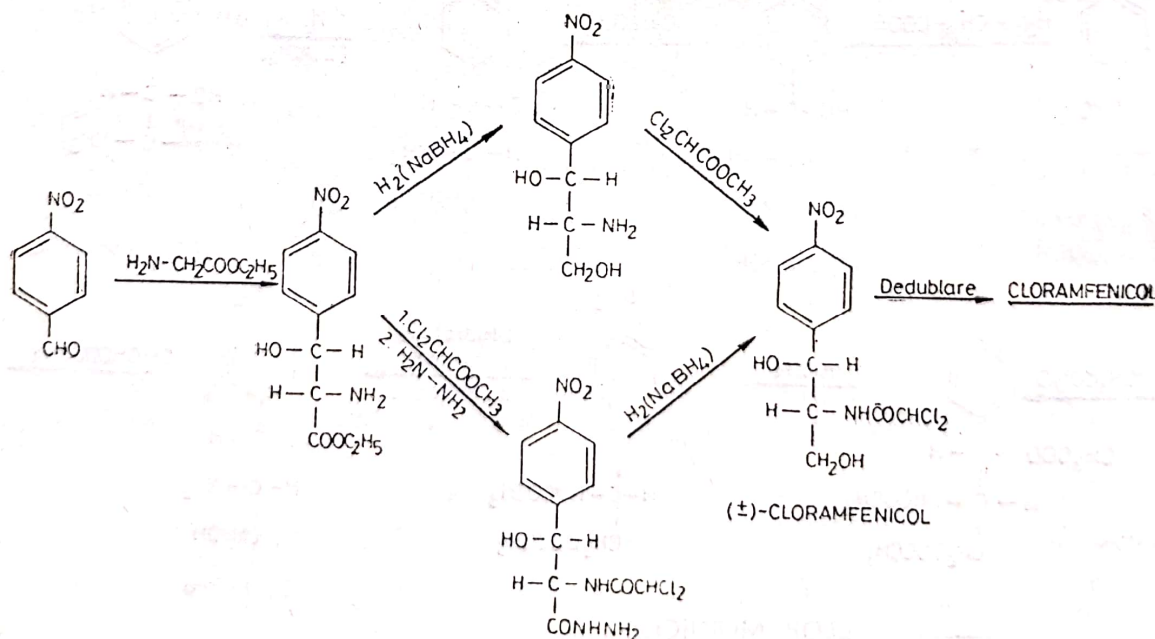


Este de remarcat că la formarea β -fenilserinei se obține un amestec de derivați treo și eritro, care nu prezintă greutate la separare, având în vedere marea solubilitate în solvenții organici a formei eritro; dedublarea racemicului, $(\pm)$ -treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propandiolul, în cei doi antipozii optici se realizează după metoda obișnuită cu acid D(-)-camfor-sulfonic. Este de adăugat că faza de reducere cu hidrură de litiu și alu-miniu împiedică acest procedeu de a deveni industrial.

Dacă, în loc de fenilserină, se pleacă de la p-nitrofenilserinol și se condensează cu dicloracetimidoețilerul se obține un amestec de două oxazoline. Prin hidroliză, amândouă conduc la cloramfenicol, ceea ce face ca izolarea celor doi izomeri oxazolinici să nu mai fie necesară [8]:



O variantă industrială pleacă de la p-nitrobenzaldehydă, care se condensează cu glicocolatul de etil, formându-se esterul etilic al p-nitrofenil-serinei forma treo, care, prin reducere cu borohidrua de sodiu, trece în p-nitrofenilserinol și acesta, prin dicloracetilare, în cloramfenicol. De ase-menea, esterul etilic al p-nitrofenilserinei se dicloracetilează și se hidra-zidează; hidrazida obținută, prin reducere cu borohidrua de sodiu, con-duce la cloramfenicolul racemic, care se dedublează în antipozii optici prin metoda obișnuită, cu acid D-camforsulfonic, acid L-tartric etc.



Operația de nitrare a nucleului benzenic la prepararea cloramfenicolului a fost destul de mult studiată. În cazul în care această operație se efectuează asupra unui intermediar, atunci este obligatorie protejarea, prin acetilare, a grupelor hidroxil și amină, ceea ce, din punct de vedere tehnologic, impune faze în plus. S-a căutat să se evite acest inconvenient, plecând de la derivații nitrați în prealabil, astfel, așa cum s-a arătat, în loc de benzaldehidă, acetofenonă sau fenilserină se pot întrebuița p-nitroderivații corespunzători.

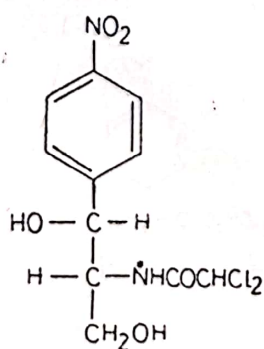
Nitrarea se mai poate realiza în condiții speciale cu acid azotic concentrat, la o temperatură joasă, de -40° , fără a mai fi nevoie de a proteja grupările sensibile la nitrare [9].

Una dintre problemele care au suscitat multe studii în sinteza cloramfenicolului a fost transformarea formei eritro, care nu găsește întrebuințare, în formă treo. Această epimerizare are loc, de exemplu, în cazul eritro-1-p-nitrofenil-2-cloracetamido-1,3-propandiolului, produs care, sub acțiunea halogenurilor de fosfor (pentaclorură de fosfor, oxiclurură de fosfor), se transformă în derivatul treo.

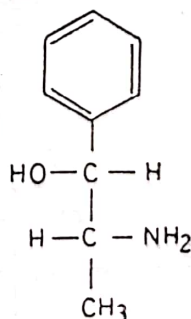
O particularitate interesantă în chimia preparativă a cloramfenicolului o constituie, în diferitele procese de sinteză, transformarea, prin reducere cu hidruri metalice, a grupării carboxil în gruparea alcool secundar.

Astfel, transformarea $(\pm)$ -treo-p-nitrofenilserinei în $(\pm)$ -treo-p-nitrofenilserinol, nu este deloc ușoară, deoarece reducerea cu hidruri metalice merge foarte greu la derivații din seria treo, în schimb, esterul etilic al eritro-p-nitrofenilserinei se poate reduce cu ușurință în eritro-p-nitrofenilserinolul corespunzător.

Înrudirea configurațională între cloramfenicol, D-(-)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamido-1,3-propandiol și D-(-)-norpseudoefedrină-D-(-)-treo-1-fenil-2-amino-1-propanol a fost sugerată pentru prima dată de M. C. Rebstock și colab. (1949) [4], pe baza metodei comparației optice; antibioticul, baza corespunzătoare, cât și derivații acestuia, clorhidratul și p-nitrobenzamida, au același semn al rotației optice, ca și derivații corespunzători ai D-(-)-norpseudoefedrinei.



CLORAMFENICOL



D-(-)NOR-PSEUDOEFE DRINA

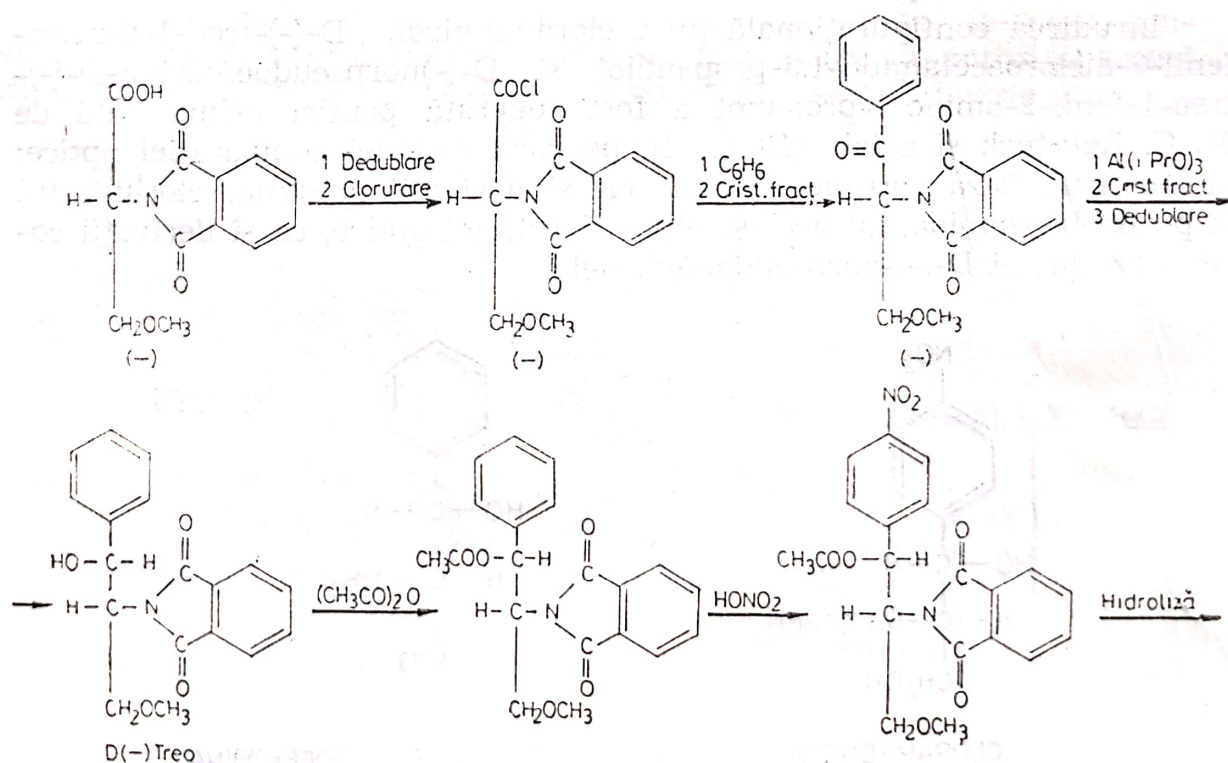
Un alt argument, care pledează în același sens, este stabilitatea bazei la hidroliza acidă și alcalină și în diferite condiții de acilare.

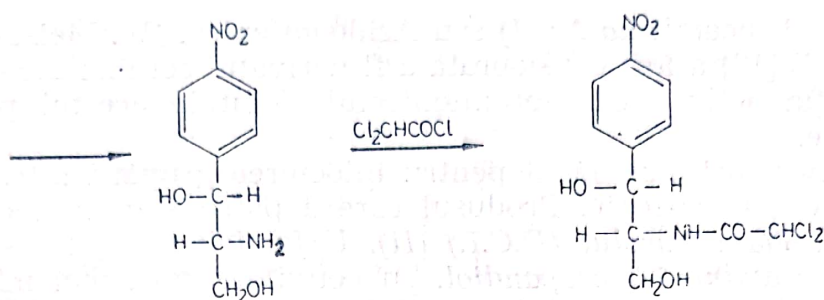
Alți autori au încercat să verifice pe cale chimică exactitatea acestor date.

Considerăm printre cele mai elocvente, rezultatele obținute prin sinteza cloramfenicolului din D-serină, reușindu-se să se coreleze configurația dintre antibiotic și acest aminoacid, cu structură similară.

După protejarea funcțiilor alcool și amină ale serinei, O-metil-N-ftaloil-D-serina racemică rezultată este scindată în cei doi enantiomeri (+) și (—) prin cristalizarea fracționată a sărurilor de brucină. Produsul (—) este clorurat, rezultând clorura O-metil-N-ftaloil-D-serinei. Prin condensarea acesteia cu benzen (reacția Friedel—Crafts) se ajunge la 3-metoxi-2-ftalimidopropiofenonă, optic activă (Rt. 19,1%), alături de aceeași cetone, optic inactivă. Forma racemică, avînd o solubilitate în acetat de etil mult mai mare decît forma optic activă, separarea celei din urmă se realizează ușor.

Reducerea cetonei, cu izopropoxid de aluminiu, conduce la un amestec de diastereoizomeri din care se separă ușor D(—)-treo-1-fenil-1-hidroxi-2-ftalimido-3-metoxipropanul, prin dizolvare în etanol, deoarece acest diastereoizomer este cel mai puțin solubil. Prin acetilarea carbinolului cu anhidridă acetică în piridină rezultă D(—) treo-1-fenil-1-o-acetil-2-ftalimido-3-metoxipropanul iar din acesta, prin nitrare, D(—)treo-1-p-nitrofenil-1-o-acetil-2-ftalimido-3-metoxipropanul. După îndepărtarea grupărilor protectoare se ajunge la baza cloramfenicolului, D(—)treo-1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propandiolul, optic activ. Dicloracetilarea conduce la dicloracetamida acestei baze, care este identică cloramfenicolului:

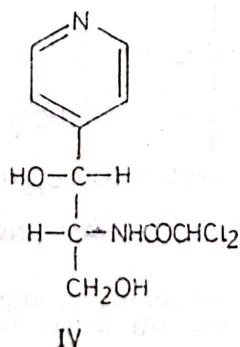
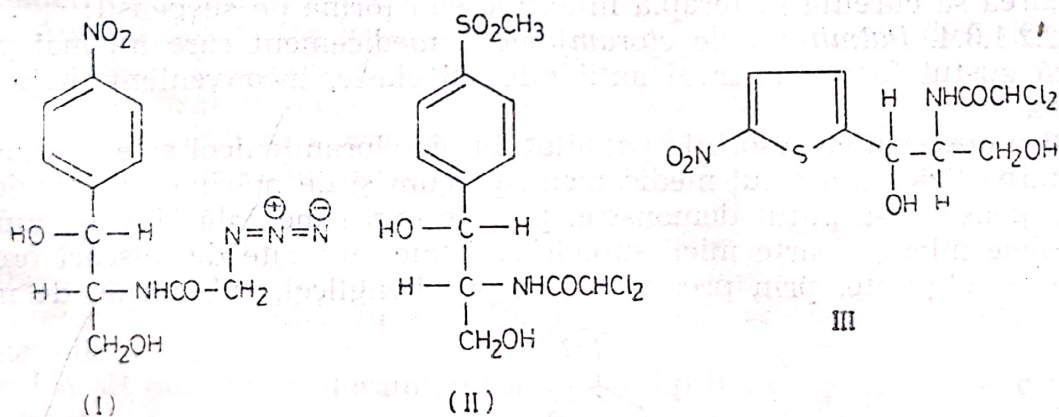




Cloramfenicolul fiind o moleculă relativ simplă, dar cu un număr de grupări funcționale care se pretează la variate transformări și înlocuiri a dat naștere la multe serii de derivați, dar care nici unul nu l-a întrecut din punctul de vedere al calităților sale globale de medicament.

Astfel, s-a încercat înlocuirea restului dicloracetil, condensând amina corespunzătoare cloramfenicolului, 1-p-nitrofenil-2-amino-1,3-propandiolul, cu esteri ai diferiților acizi carboxilici, cu anhidride, cu halogenuri ale acizilor carboxilici. S-a constatat că înlocuirea restului dicloracetil cu un rest tricloracetil sau dibromacetil conduce la pierderea totală a activității.

Este demnă de reținut sinteza unor azidoacilaminopropandiooli dintre care se detașează D(-)-treo-1(p-nitrofenil)-2-azidacetamido-1,3-propandiolul.



2.2.1.3.1. *Leucomicina N** (I) sau Azidoamfenicol (W. Meiser și G. Domagk — 1957) [10] a fost considerată a fi derivatul cel mai activ din serie, dar mai puțin activ decât cloramfenicolul; soluțiile acestui produs sînt foarte stabile.

Multe încercări s-au făcut pentru înlocuirea grupării nitro din poziția 4 a nucleului benzenic. Produsul care a pătruns în terapeutică este:

2.2.1.3.2. *Tiamfenicolul (D.C.I.) (II)*, *Urfamicina* ($\pm$)-*treo*-1-(*p*-metil-sulfonilfenil-2-amino-1,3-propandiol, cu activitate ceva mai mică decât a cloramfenicolului, cu o resorbție mai lentă și cu o eliminare mai înceată, fiind mai toxic decât antibioticul clasic. Se recomandă în special în infecțiile veziculei biliare, ale tractului intestinal și urogenital, ale plămînilor.

Se mai pot cita produse în care gruparea nitro din cloramfenicol este înlocuită cu radicalii: ciclohexil, izopropil sau mercaptometil.

De asemenea, gruparea *p*-nitrofenil poate fi înlocuită cu diferiți heterocicli — tiofen, piridină etc. —, ca de exemplu în ($\pm$) — 2,2-diclor-acetamido-1-(5-nitro-2-tenil)-1',3'-propandiol (III) sau în ($\pm$) — 2,2-diclor-acetamido-1-(4-piridil)-1',3'-propandiol (IV).

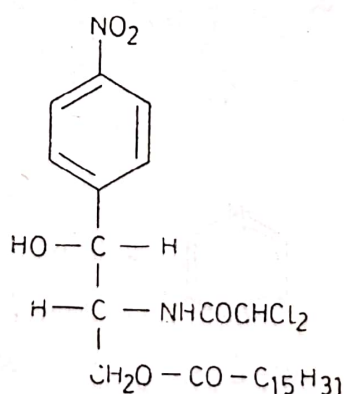
S-a încercat transformarea grupării alcool secundar din catena laterală a cloramfenicolului într-o grupare carbonil, obținînd un cetoderivat.

2.2.1.3.3. *Nicetina*, cu proprietăți fungistatice, activă contra infecțiilor cu *Candida albicans*, dar numai cu întrebuințări locale.

Gruparea alcool primar a catenei laterale a suferit de asemenea diferite transformări, în special prin esterificare. Se remarcă pentru întrebuințarea sa curentă în terapia infantilă, sub formă de suspensii:

2.2.1.3.4. *Palmitatul de cloramfenicol*, medicament care nu mai păstrează gustul foarte amar al antibioticului clasic, inconvenient major în pediatrie.

S-a observat că resorbția palmitatului de cloramfenicol este în funcție de starea fizică a acestui medicament, precum și de mărimea particulelor în suspensie. S-a putut demonstra, pe cale experimentală [11], că numai cristalele mici și foarte mici, submicrocristale, animate de mișcări browniene, și obținute, prin precipitare în propilenglicol, sub formă de mici



PALMITAT DE CLORAMFENICOL

* A nu se confunda cu *Leucomicina*, antibiotic produs de *Streptomyces kitasatoensis* HATA și constituit din șase componente activi biologici: A₁, A₃, B₁, B₂, B₃, B₄ posedînd activități antibacteriene.

bastonașe, se pot hidroliza într-o proporție foarte mare (100%) în prezența pancreatinei, în condițiile de experiență. Deci așa se explică activitatea acestui ester, considerînd hidroliza lui în funcție de mărimea cristalelor, și resorbția ulterioară a cloramfenicolului rezultat.

Din alte lucrări se confirmă că mărimea cristalelor are un rol important în eficacitatea palmitatului de cloramfenicol. Astfel, dimensiunea cristalelor cuprinsă între 1 și 3 μ formează o pulvere foarte activă din punct de vedere terapeutic. Se pot admite și cristale aciculare fine cu dimensiunea de 1—10 μ , precum și cele tabulare, de 1—5 μ , [21]. După alți autori, la dimensiunea cristalelor, în plăci, de 5 μ , hidroliza este de numai 50%, iar la dimensiuni mai mari, de 10 μ , hidroliza este nulă [22], [21].

Dar nu numai dimensiunea cristalelor joacă un rol important în hidroliza palmitatului de cloramfenicol și deci implicit în resorbția antibioticului, ci și starea polimorfă a acestui ester, care constituie un factor și mai precis de determinare a comportării farmacocinetice a antibioticului.

Palmitatul de cloramfenicol se prezintă sub o formă amorfă sticloasă și sub o formă cristalizată [23], există trei stări polimorfe, dintre care numai două asigură un nivel sanguin corespunzător [24].

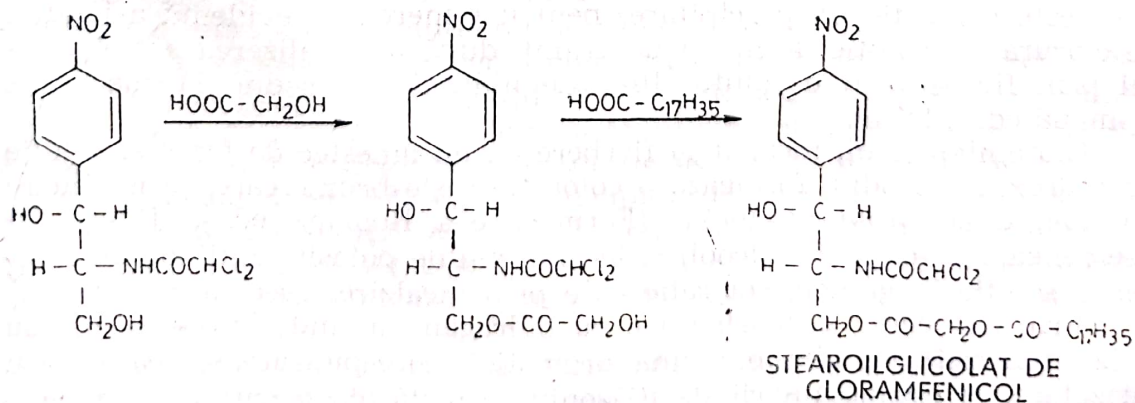
Diferențierea formelor active de cele inactive ale palmitatului de cloramfenicol se poate realiza prin determinarea absorbției în infraroșu, prin spectrul de difracție cu raze X și prin hidroliza enzimatică, in vitro. De obicei, în controlul curent este suficientă numai cercetarea spectrofotometrică, în infraroșu, a probelor.

Analiza spectrelor în infraroșu ale celor două forme indică diferențe accentuate în domeniul de absorbție 800—900 cm^{-1} .

Cu ajutorul testelor de mai sus, studiind în comparație mai multe probe de palmitat de cloramfenicol, s-a reușit să se demonstreze influența formei și dimensiunii particulelor asupra dinamicii de hidroliză și, în același timp, activitatea in vitro a probelor cercetate [21].

Palmitatul de cloramfenicol este o pulvere cristalină, albă sau slab gălbuie, fără gust, P.t. = 86—92°, $[\alpha]_D^{20} + 22,5$ la $+ 25,5^\circ$ ($c = 3$, alcool absolut), ușor solubilă în cloroform, solubilă în eter și alcool etilic, insolubilă în apă.

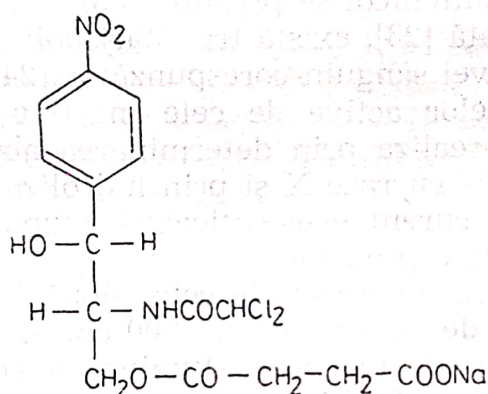
Un alt derivat al cloramfenicolului — lipsit de gust amar — este tot un ester.



2.2.1.3.5. *Stearoilglicolatul de cloramfenicol (Paraxin)*. Pentru administrarea orală se condiționează sub formă de granule ce conțin 10% ester și vitamină B₁₂, acid pantotenic și acid folic. Dozele de 30 g, granule, care se administrează în suspensii cu apă, conțin 3 g ester stearoilglicolic sau 1,5 g cloramfenicol.

În comparație cu palmitatul de cloramfenicol esterul stearoilglicolic realizează concentrații serice mult mai ridicate și are aplicații largi, mai ales în pediatrie.

Ca preparat solubil se folosește un alt ester al cloramfenicolului, esterul succinic, sub formă de sare sodică-succinat sodic de cloramfenicol sau hemisuccinat de sodiu și cloramfenicol. Pulveră albă, ce conține 726 mg cloramfenicol pentru 1 g substanță, ușor solubilă în apă, dând o soluție slab gălbuie, dar care se închide la culoare prin conservare, fără să-și piardă activitatea timp de treizeci de zile. Posedă o activitate slabă 1—10% din activitatea antibioticului clasic, dar în organism pune în libertate cloramfenicolul.



HEMISUCCINAT DE SODIU SI CLORAMFENICOL

La două ore de la administrarea intravenoasă se obține o concentrație serică maximă menținându-se un nivel seric terapeutic, timp de șase la opt ore. Eliminarea prin urină se face, în mare majoritate, sub formă de combinație glucuronică și, în cantități neglijabile, ca ester succinic.

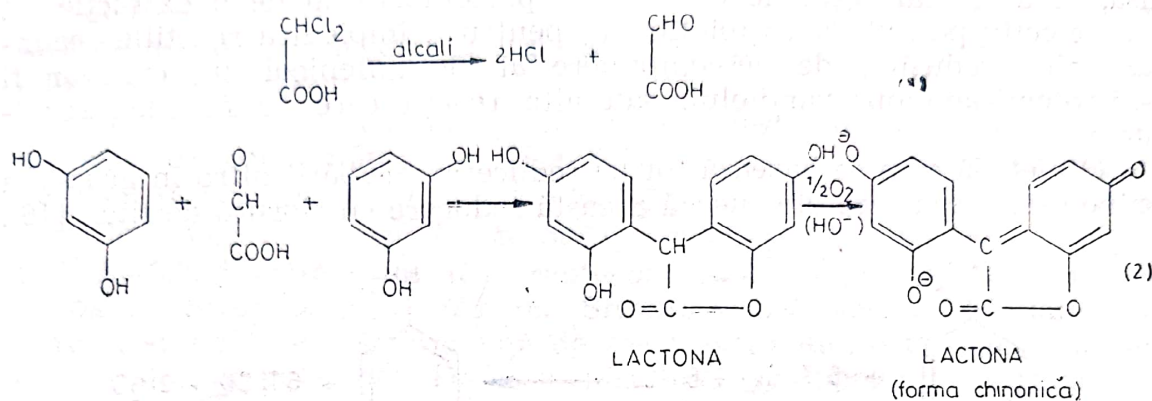
Există un număr destul de mare de reacții, care permit identificarea cloramfenicolului; majoritatea acestora sînt reacții de culoare, una singură este o reacție de precipitare, pentru punerea în evidență a ionului de clorură, cu soluție de nitrat de argint, după mineralizarea antibioticului prin fierbere cu o soluție 10% de hidroxid de sodiu (Farmacopeea Română ed. a IX-a).

Cloramfenicolul, încălzit la fierbere cu un amestec de fenol și soluție de hidroxid de sodiu, formează o colorație roșie-brună, care, prin diluare cu apă, trece în verde închis (Farmacopeea Română ed. a IX-a). De asemenea, într-o soluție alcoolică de hidroxid de potasiu, antibioticul colorează soluția în galben, colorație care prin încălzire trece în roșu închis.

Prin reducerea grupării nitro cu hidrogen născînd (Zn cu alcali sau acizi minerali), se obține amina aromatică corespunzătoare, care, prin diazotare, și cuplarea sării de diazoniu formată, cu β-naftol, produce o

colorație sau un precipitat roșu-portocaliu, datorată compusului azoic ce ia naștere.

O altă metodă identifică acidul glioxilic, rezultat prin transformarea acidului dicloracetic, provenit din hidroliza cloramfenicolului în prezența hidroxidului de sodiu, conform reacției (1) și (2):



Acest acid se poate condensa cu rezorcină (2), formînd lactona acidului 2,2'4'4'-tetrahidroxidifenilacetic, substanță incoloră, cristalizată, care, în prezența soluțiilor alcaline, se transformă în chinonă, colorată în albastru-verde [12]. Transformările au loc după schema de reacție indicată mai sus.

Au fost elaborate numeroase metode de determinare fizico-chimică a cloramfenicolului. Vom expune în cele ce urmează principiul citorva dintre ele.

Se poate efectua o determinare a clorului după mineralizarea moleculei de cloramfenicol, fie prin dezagregarea alcalină, fie prin simplă fierbere cu o soluție de hidroxid de sodiu. În acest din urmă caz, după tratamentul alcalin, se acidulează soluția cu acid azotic, se adaugă un exces de soluție de azotat de argint și se titrează excesul cu tiocianat de amoniu, după Volhard.

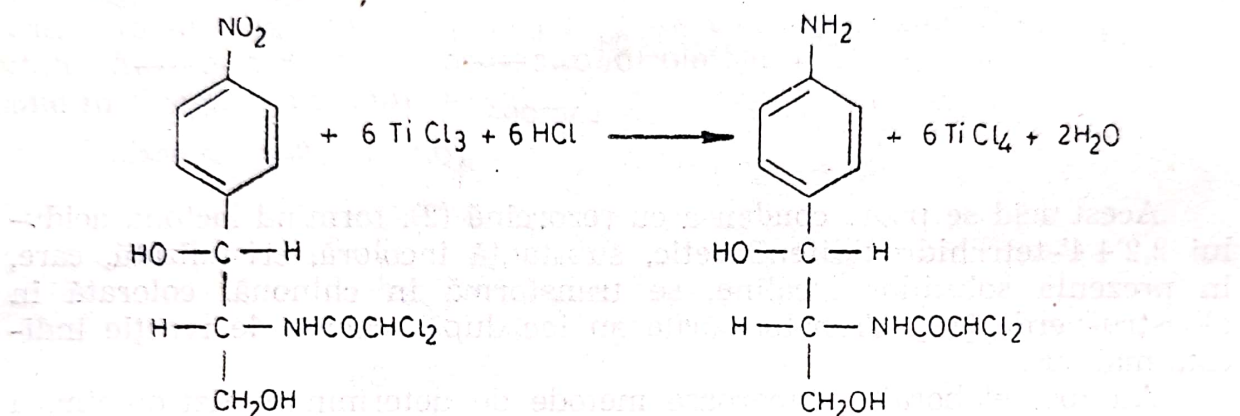
Se mai poate aplica și bromometria: molecula de cloramfenicol nu fixează bromul decît după transformarea grupării nitro în amină, astfel încît după reducerea ($\text{Zn} + \text{HCl}$) se adaugă un amestec bromură-bromat, se acidulează, se adaugă o soluție de iodură de potasiu și se titrează iodul pus în libertate cu soluție de tiosulfat de sodiu.

De asemenea, după reducerea cloramfenicolului se poate efectua determinarea cu ajutorul unor soluții de azotit de sodiu, lucrînd la o temperatură sub $+ 27^\circ$, avînd în vedere instabilitatea acidului azotos. Excesul de azotit de sodiu se titrează cu o soluție de iod în prezență de amidon (T. Hung-Wang 1956). Păstrînd principiul de mai sus se realizează o titrare directă cu o soluție de azotit de sodiu în prezență de tropeolină 00, ca indicator [13], după tehnica indicată de Vasiliev și colab. În amîndouă procedeele se întrebuițează bromura de potasiu drept catalizator al reacției de diazotare.

În metodele colorimetrice se efectuează reducerea grupării nitro, din molecula cloramfenicolului, cu hidrosulfid de sodiu, cu pulbere de zinc

în mediu alcalin sau acid etc., iar amina, după diazotare, se cuplează cu N-(1-naftil)-etilendiamina [14] sau cu β -naftolul [15]. În aceste condiții se formează compuși azoici colorați, corespunzători, care se determină prin metoda colorimetrică. Această metodă este destul de curent aplicată la determinarea cloramfenicolului în lichidele biologice și în țesuturi, însă, în acest caz, este nevoie de o deproteinizare și de o extracție cit mai selectiv posibilă a antibioticului, pentru a împiedica reacțiile secundare ale produșilor de descompunere ai cloramfenicolului, cum ar fi p-nitrofenil-aminopropandiolul, sau alte reacții care ar falsifica rezultatele.

O metodă care se bazează tot pe reducerea grupării nitro în gruparea amino este aceea care efectuează această reducere cu clorură de titan [16].



De asemenea, s-a căutat a se aplica cloramfenicolului, fiindcă este un nitroderivat, reacția Vitali-Morin [17]. S-a observat că în condițiile reacției de mai sus, la concentrații slabe de cloramfenicol, se obține o colorație galbenă, iar la concentrații mai mari, galbenă-portocalie pînă la roșu. La adăugare de hidroxid de tetraetilamoniu unei soluții fierbinți de cloramfenicol, colorația albastră formată trece în roșu, iar cînd se întrebuintează ca solvent dimetilformamida, care conține mici cantități de acetonă, se obține o colorație roșie, care poate servi în metoda de determinare colorimetrică. Se operează cu o concentrație de 0,1% acetonă în dimetilformamidă și cu o soluție apoasă de 25% hidroxid de tetraetilamoniu, realizîndu-se un amestec al celor două soluții, amestec care se adaugă soluției de cloramfenicol în dimetilformamidă; colorația produsă atinge un maxim în zece minute, apoi slăbește în intensitate. Se citește absorbția soluției la spectrofotometru, la 520 m μ , în paralel cu o soluție martor.

O altă determinare colorimetrică se bazează pe colorația galbenă pe care o produce cloramfenicolul în prezența unei soluții de hidroxid de sodiu 40% [18].

Unele farmacopei, inclusiv Farmacopeea Română ed. a IX-a, indică condițiile de determinare cantitativă pe cale spectrofotometrică a cloramfenicolului, a cărui curbă de extincție arată un maximum la 278 nm și un minimum la 237 nm. La 278 nm, extincția specifică este $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 298$.

Farmacopeea Română ed. a IX-a prevede și o metodă microbiologică difuzimetrică în care se folosește ca germen test *Bacillus subtilis* nr. 2589; alte metode întrebunțează diferite microorganisme ca: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*. Determinările cantitative microbiologice se efectuează în raport cu o substanță standard pură.

Activitatea cloramfenicolului este caracterizată printr-un spectru larg de acțiune, în ansamblu cuprinzând domeniile de activitate ale penicilinei și ale streptomisinei.

Sînt sensibile la cloramfenicol grupuri destul de mari de microorganisme, între care cităm: coci grampozitivi și gramnegativi, bacili grampozitivi și gramnegativi, unele spirochete, rickettsii, virusurile „mari”.

Cloramfenicolul este foarte activ „in vitro” față de cocii grampozitivi. Astfel, diferite specii de streptococi, ca *Streptococcus* β -hemoliticus, grupa A, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, sînt foarte sensibile față de acest antibiotic; este mai puțin activ asupra stafilococului alb. De asemenea, cocii gramnegativi (*Neisseria gonorrhoeae*, *N-meningitidis*) sînt extrem de sensibili la mici cantități de cloramfenicol (0,5—5 $\mu\text{g/ml}$ ser). Față de bacili grampozitivi, activitatea cloramfenicolului variază cu natura microorganismului, aspect deosebit valabil și față de celelalte grupe de germeni. Astfel, speciile de *Clostridium*, bacteridia cărbunoasă (*Bacillus anthracis*), bacilul difteric (*Corynebacterium diphtheriae*) sînt foarte sensibili, bacilul Koch ceva mai puțin, dar destul de sensibil „in vitro”, la circa 1—15 $\mu\text{g/ml}$ ser. Între bacili gramnegativi, menționăm în primul rînd speciile de *Salmonella*, foarte sensibile la cloramfenicol; astfel, pentru *S. typhosa*, care produce febra tifoidă, concentrațiile active sînt cuprinse între 0,5 și 10 $\mu\text{g/ml}$ ser, de asemenea, acest antibiotic este foarte activ asupra speciilor de *Haemophilus* (*H. influenzae* și *H. pertussis*), de *Brucella*, asupra germenilor de *Escherichia coli* (de la 0,5—15 $\mu\text{g/ml}$ ser), *Aerobacter aerogenes*, *Pasteurella tularensis*, care produce tularemia, bacilul Ducrey. Este de remarcat slaba acțiune a cloramfenicolului asupra germenilor din genul *Proteus* și rezistența aproape totală la acest antibiotic a microorganismului *Pseudomonas aeruginosa*. Dintre spirochete, vibriionul holerici (*Vibrio cholerae*), spirocheta febrei recurente (*Borrelia* sp.) sînt relativ sensibile, mai puțin însă spirocheta sifilisului. Între alți germeni patogeni menționăm diferitele specii de rickettsii, care produc tifosul exantematic și care sînt sensibile la acțiunea cloramfenicolului; se mai poate nota acțiunea asupra unor virusuri, în special virusurile mari.

Astfel, în domeniul infecției virale experimentale, urmărind evoluția embrionului în ouăle infectate cu *Rickettsia orientalis*, rezultă că doza cea mai slabă de cloramfenicol care prelungește viața embrionară este de 0,125 mg/ou. Efectul favorabil crește cu cît doza a fost mărită și toți embrionii grupului care au primit 1 mg/ou rămîn în viață. Șoarecii infectați intraperitoneal tot cu *R. orientalis* și tratați zilnic cu cloramfenicol, fie prin injecție intraperitoneală, fie per os sînt protejați. Prima administrare a antibioticului are loc la 18 ore după infecție, tratamentul

fiind aplicat pe o perioadă de 20 zile. Se constată că doza zilnică de 1,5 mg intraperitoneal, protejează toți șoarecii, iar jumătate din această cantitate protejează majoritatea animalelor. Toți șoarecii care primesc 3 mg de antibiotic zilnic supraviețuiesc, ca și toți cărora li se administrează jumătate din cantitatea de mai sus; 5 mg de cloramfenicol, administrat per os, după două zile de la infecție, protejează 7 din 8 șoareci.

Rezultate bune experimentale s-au obținut cu ouă infectate cu *Rickettia acari*, *R. prowazeki*, *R. mooseri*, *Dermacentroxenus rickettii* sau cu tulpinile de psitacoză produsă de virusul GBC sau P-4. Cloramfenicolul s-a dovedit a fi inactiv în cazul infecției cu virusul encefalitei japoneze și cu alți viruși, cum ar fi virusul influenței A. [19].

În general, datele precedente referitoare la sensibilitatea in vitro a diferitelor microorganisme față de cloramfenicol se suprapun rezultatelor in vivo, în clinică, asupra bolnavilor, cu mici excepții. Astfel, cu toate că in vitro, cloramfenicolul posedă o activitate redusă asupra treponemei sifilisului, în clinică se obțin rezultate satisfăcătoare.

De asemenea, cu toată marea sensibilitate in vitro a unor diplococi, din grupa streptococilor, față de cloramfenicol, acest antibiotic nu protejează șoarecii infectați experimental. De asemenea, se constată că penicilina protejează mai bine decât cloramfenicolul șoarecele infectat experimental cu specii de *Salmonella*; acest rezultat este în certă contradicție cu faptele clinice, după care, în tratamentul uman al febrei tifoide, cloramfenicolul constituie medicamentul preferat.

Tratamentul cu acest antibiotic dă bune rezultate în meningitele provocate de diferiți germeni gramnegativi, în combaterea tifosului exantematic, a tusei convulsive, a stărilor de coriză, a brucelozelor, în toate infecțiile în care antibiogramele arată că acestea sînt determinate de germeni sensibili la cloramfenicol.

Din cele arătate despre acest antibiotic se pot menționa unele date privitoare la legătura ce există între activitatea antimicrobiană a cloramfenicolului și structura sa chimică. Unul dintre factorii hotărîtori, care determină activitatea cloramfenicolului, îl constituie configurația sterică a moleculei acestuia și în special a catenei laterale, făcînd mențiunea încă odată că numai izomerul D(—) are activitate antimicrobiană.

Gruparea dicloracetil este necesară pentru activitatea antibacteriană a cloramfenicolului. Eliminarea ei nu face însă să se piardă activitatea antibiotică pentru că amina respectivă este activă, însă această activitate este mai redusă. Înlocuirea clorului cu brom conduce la un derivat dibromacetilat, care posedă în jur de 80% din activitatea cloramfenicolului.

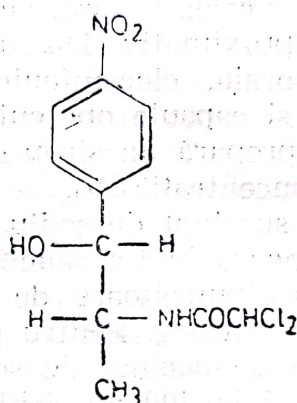
S-a văzut în cursul acestei expunerii că nici gruparea fenil nu este absolut necesară, deoarece poate fi înlocuită cu diferiți heterocicli — piridină, tiofen, furan etc. — conducînd la produși activi, dar incomparabil mai puțin activi decât cloramfenicolul.

Gruparea nitro, situată în poziția para, nu este absolut necesară pentru activitatea antibacteriană, deoarece fiind înlocuită cu diferite grupe funcționale (cian, carboxamidă, carboxil, amină, hidroxil etc.) conduce la derivați, dintre care unii posedă o activitate apreciabilă. Înlocuirile

cu grupări ca mercapto-metil (SCH_3) și metil-sulfonil ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) au dat substanțe cu activitate foarte apropiată de a cloramfenicolului, dar cu o toxicitate mărită.

Gruparea hidroxil de la atomul de carbon din poziția 1 nu este absolută, dar este importantă fiind legată de stereoconfigurația moleculei D(—)treo. Prin înlocuirea ei cu un grup metilen activitatea este foarte scăzută.

Funcția alcool primar, din poziția 3 a catenei laterale, este strins legată de activitatea cloramfenicolului; într-adevăr înlocuirea acestei func-



țiuni cu un radical metil, ca în formula de mai sus, sau carboxil, anulează în totalitate activitatea antibacteriană a moleculei.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune al cloramfenicolului este stabilit că acțiunea de inhibare a metabolismului microorganismelor este o rezultată a acțiunii de inhibare a sintezei proteinelor, necesare creșterii și multiplicării acestora.

Administrarea cloramfenicolului se face, fie pe cale orală cea mai curent întrebuințată, fie pe cale parenterală, în injecții intravenoase sau intramusculare sau în perfuzii cu soluții de concentrații mai reduse (0,1—1%) succinat sodic de cloramfenicol. Se administrează de asemenea sub formă de aerosoli, de trei ori pe zi câte 250 mg sau în soluții de 20%—50% în propilenglicol și, uneori, mai ales la copii, pe cale rectală, în care caz resorbția antibioticului poate să scadă pînă la 50% din cantitatea administrată.

Cloramfenicolul, avînd o moleculă relativ mică, este ușor difuzibil în organism și se poate identifica în sînge la treizeci de minute de la administrare, atîngînd concentrația maximă după două la trei ore. Concentrațiile serice variază cu cantitatea administrată de antibiotic și o concentrație serică terapeutică cuprinde valori între 4 și 10 $\mu\text{g/ml}$ ser.

Esterii cloramfenicolului, palmitatul, stearoilglicolatul și succinatul sodic, posedă ca atare o activitate neglijabilă, însă în organism se hidrolizează sub influența esterazelor și lipazelor, punînd în libertate cloramfenicolul, care poate astfel să-și exercite activitatea sa.

Administrarea succinatului sodic de cloramfenicol pe cale parenterală prezintă avantajul de a obține același rezultat cu o doză mai mică decît la administrarea orală a cloramfenicolului, realizîndu-se un efect

mult mai rapid în cazuri grave de infecții generalizate (septicemii, meningite etc.).

Eliminarea cloramfenicolului se face în cea mai mare parte prin rinichi, fie ca atare, fie sub formă inactivă ca glucuronidă. Legarea de acidul glucuronic are loc la nivelul ficatului și glucuronida se găsește în serul sanguin în proporție de circa 10% și în urină de circa 90% din cantitatea administrată.

Astfel, 75—90% din doza orală, circa 65% din cea intramusculară și în jur de 70% din cea intravenoasă, se elimină prin urină. O altă cantitate, mai mică, trece în vezica biliară, iar eliminarea pe cale intestinală este foarte redusă, aproximativ 1% din cantitatea administrată.

Pentru administrarea orală, cloramfenicolul se condiționează sub formă de capsule, drajeuri și capsule operculate de 125 sau 250 mg; de asemenea, pentru copii, se prepară un sirop ce conține în suspensie palmitat de cloramfenicol în concentrații 5%.

Soluțiile injectabile de succinat de sodiu și de cloramfenicol se prepară la nevoie; se condiționează în flacoane a 1 g produs activ, care se dizolvă într-o cantitate corespunzătoare de solvent, apă distilată, ser fiziologic sau soluție de glucoză 5%. Pentru perfuzii se condiționează în fiole conținând soluție de 1 g succinat de sodiu și de cloramfenicol în 5 ml alcool, care se diluează la 400 ml lichid (ser fiziologic, soluție de glucoză etc.).

Pentru aplicații rectale se întrebuițează supozitoare conținând 100 mg sau 250 mg cloramfenicol. În tratamente locale, de exemplu pentru urechi, se dizolvă 100 mg cloramfenicol în 1 ml propilenglicol; pentru soluții oftalmice se recomandă soluții 1% de Leucomicină N, medicament cu care se pot prepara și unguente în concentrație de 1,5%.

Industria noastră de medicamente prepară drajeuri de cloramfenicol de 125 și 250 mg, cloramfenicolhemisuccinat de sodiu, în flacoane conținând echivalentul a 1 g cloramfenicol, recomandându-se să se facă soluții injectabile de 10% în momentul întrebuițării, și suspensii de palmitat de cloramfenicol în concentrații de 5%.

Cloramfenicolul se consideră a fi un antibiotic relativ puțin toxic, dar unele persoane pot fi deosebit de sensibile și pot prezenta tulburări accentuate. În afară de reacțiile obișnuite, greață, vărsături etc., și acestea rare, o terapie de lungă durată poate determina o serie de perturbări, care interesează căile digestive și care, la început, sînt fără gravitate (glosite, stomatite), dar se pot agrava prin apariția de candidoze. Aceste tulburări se datoresc mai puțin eventualei toxicități a antibioticului, cît mai degrabă distrugerii florei normale intestinale. Reacțiile alergice, uneori destul de dese la penicilină și streptomycină, sînt mai rare în cazul cloramfenicolului.

Mai dese însă, și destul de grave, sînt accidentele sanguine, cauzate de cloramfenicol. Numărul acestor hemopatii a crescut simțitor în ultimul timp și pot fi de mai multe feluri.

Accidentele se datoresc, fie unei administrări masive de cloramfenicol, fie unei perioade prea mari de administrare, luni și uneori ani, fie unei intoleranțe native, ce ține de sensibilitatea bolnavului sau poate fi

cauza unei intoleranțe față de unii produși intermediari din metabolismul cloramfenicolului, formați în urma unor reacții enzimactice anormale.

O complicație foarte gravă a tratamentului cu doze obișnuite de cloramfenicol, aplicat noilor născuți în primele două zile de la naștere, determină tulburări grave, ireversibile, care provoacă moartea în câteva zile de la instalarea terapiei cu cloramfenicol. Aceste tulburări — care pot fi prevenite printr-o administrare mai corectă și mai prudentă de antibiotic — se traduc la început prin refuzul hranei, apoi prin vărsături, distensie abdominală, scaune „proaste“, hipotermie, respirație neregulată, cu apariția unei culori cenușii (sindromul cenușiu, „Grey syndrome“), stare care se termină cu colaps circulator și apoi cu moartea.

Sindromul cenușiu apare la noii născuți care au primit cantități relativ mari de cloramfenicol, de la 100—150 mg/kg corp și de aceea este interzisă administrarea cantităților de mai sus sugarilor, în primele două săptămâni de la naștere. Din experiență, se admite că o doză de cel mult 50 mg/kg corp de cloramfenicol nu este periculoasă pentru viața noului născut, dacă este administrată cu prudență.

Cloramfenicolul, după cum s-a menționat, a fost descoperit în anul 1947 și pus în comerț un an mai târziu de către specialiștii unei case americane de medicamente (Parke-Davis & Co) al cărui patent a expirat în anul 1967. Între timp apăruse în comerț cloramfenicolul preparat de alte case concurente. Pentru a-și păstra brevetul, întreprinderea americană a dovedit că o parte din produsele preparate din comerț nu se ridicau la valoarea antibioticului original cu privire la unele condiții de calitate, cum ar fi viteza de dizolvare, realizarea unor concentrații sanguine corespunzătoare, eliminarea prin urină, cu toate că, din punct de vedere chimic și microbiologic, era corespunzător standardului, fiind avizat; de abia comparațiile clinice au confirmat superioritate semnificativă a cloramfenicolului original. În consecință forurile oficiale din SUA au admis observațiile întreprinderii care a fabricat pentru prima dată cloramfenicolul, stabilind că nu se vor putea pune în comerț preparate de cloramfenicol, decât dacă ele corespund condițiilor clinice și fizico-chimice care caracterizează preparatul original. Reiese din cele de mai sus că nu sînt suficiente numai condițiile fizico-chimice și farmacodinamice pentru a stabili calitatea unui medicament, ci este necesar un control de farmacologie clinică pentru a încadra în mod definitiv proprietățile unui medicament (Kuhne) [20]. Este primul caz care ridică un nou aspect în stabilirea calității medicamentelor și deoarece este legat de cloramfenicol am ținut să-l menționăm.

BIBLIOGRAFIE

1. Ehrlich J., Gottlieb D., Burkholder P. R., Anderson L. E., Pridham T. G., J. Bacteriol., 1948, 56, 467
2. Ehrlich J., Bartz Q. R., Smith R. M., Joslyn D. A., Burkholder P. R., Science, 1947, 106, 417; Carter C. H.

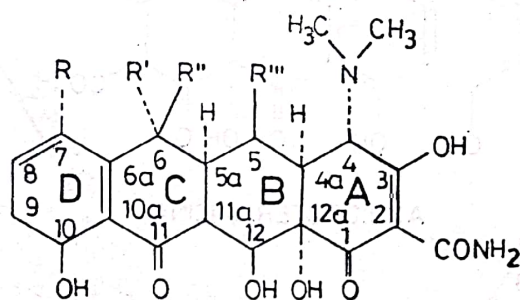
- Gottlieb D., Anderson D. G., *ibid.*, 1948, 107, 113.
3. Bartz Q. R., *J. biol. Chem.*, 1948, 172, 445.
4. Rebstock M. C., Crooks H. M. jr., Controulis J., Bartz Q., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2458.
5. Controulis J., Rebstock M. C., Crooks H. M. jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2463.
6. Long L. M., Troutman H. D., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2469; *ibid.*, 1949, 71, 2473.
7. Brevet elvețian nr. 279289—1952, p. Hoffman — La Roche, in Brunner R., Macek G., *Die Antibiotica*. vol. I, partea 2-a, Ed. Hans Carl. Nürnberg — 1962, p. 177.
8. Brevet elvețian nr. 282878—1952, Hoffman — La Roche, in Brunner R., Macek G., *loc. cit.*, vol. I, partea 2-a, p. 177.
9. Brevet german nr. 1000825—1953, C. F. Boehringer și Sohne, de Haak E., Onnen O., Peschke W., in Brunner R., Macek G., *loc. cit.*, vol. I, partea 2-a, p. 78.
10. Meiser W., Domagk G., Brevet SUA, 2.882.275—1959, Bayer.
11. Dony Jeanne., De Roeck A., *J. Pharm. Belg.*, 1965, 47, 475.
12. Pesez M., *Ann. Pharm., franc.*, 1951, 9, 187.
13. Vasiliev R., Madgearu M., Rădulescu Maria Albu, Woinarovsky Valentina, *Conf. Naț. Farm.*, București. 1958, p. 155.
14. Glazko A. J. și colab., *Arch Biochem.*, 1949, 23, 411, in Brunner R., Macek G., *loc. cit.*, vol. I, partea 2-a, p. 208.
15. Pepe T. L., *Boll. Chim. Farm.*, 1949, 88, 411.
16. Awe W., Stohlmann H., *Arch. Pharm. Ber., Dtsch. Pharm. Ges.*, 1956, 289, 276.
17. Freeman F. M., *Analyst*, 1955, 80, 520; 1956, 81, 299.
18. Döhl W., *Arznei Mittelforschg.*, 1955, 5, 97.
19. Smadel J. E., Jackson E. B., *Science*, 1947, 106, 418.
20. Kühne P., *Medical Tribune*, 1968, 3, 2
21. Cruceanu I., Moldovan A., Baron Olga, *Farmacia*, 1970, 18, 321.
22. Braekman P., Severen R., Dony Jeanne, *Pharmacie (Belgique)*, 1966, 12, 757.
23. Tamura C., Kuwano H., *J. Pharm. Soc. Japan*, 1961, 81, 755.
24. Aguiar A., John R. C. jr., Kinkel A. W., Samin J. C., *J. Pharm. Sci.*, 1967, 56, 847.
25. Vining L. C., Malic Y. S., Westlake D. W. S., *Lloydia*, 1968, 31, 355

2.2.1.4. Tetraciclina. Cam în aceeași perioadă, marcată de descoperirea cloramfenicolului, se izolează, din lichidele de fermentație ale unei specii de *Streptomyces*, clortetraciclina (1948) și apoi, din alte specii, pe rând, la câțiva ani interval, oxitetraciclina (1950) și tetraciclina (1953). Aceste trei substanțe constituie o familie omogenă de antibiotice prin proprietățile lor fizico-chimice prin structura lor chimică și prin activitatea antimicrobiană.

Primul termen din această familie de antibiotice a fost izolat, din *Streptomyces aureofaciens*, [1], actinomicetă găsită într-una din cele cinci mii de probe de pământ, recoltate din toate colțurile lumii. A fost numit clortetraciclina sau aureomicină. Foarte curînd, a fost izolată, hidroxii-

tetraciclina (oxitetracilină, teramicină) din *Streptomyces rimosus*, [2], microorganism izolat de asemenea în urma analizei unui foarte mare număr, circa o sută de mii probe de pământ, culese din cele mai variate regiuni ale globului. În decursul studiilor efectuate asupra cunoașterii structurii celor două antibiotice s-a descoperit tetraciclina, lipsită de atomul de clor al clortetracilinei și de gruparea hidroxil a hidroxitetracilinei. Într-adevăr, simultan, și în laboratoare diferite [3], [4], s-a obținut, prin hidrogenarea catalitică a clortetracilinei, o substanță lipsită de clor, cu proprietăți antimicrobiene foarte puțin diferite de produsul de plecare. Paralel cu cercetările menționate mai sus s-a putut extrage și separa tetraciclina din lichidele de fermentație a unei specii de actinomicetă, *Streptomyces viridifaciens*, recoltată dintr-un pământ din statul Texas din S.U.A. [5], [6], [7].

Tetraciclina este o substanță solidă, cristalizată, de culoare galbenă, cu caracter amfoter, formând săruri cu acizii sau cu bazele și care corespund formulei:



Cu ioni metalici formează chelați și unii autori pun pe seama acestei proprietăți acțiunea lor antibacteriană. În jurul acestor trei tetraciclina s-a întreprins un număr considerabil de studii, unele cu scopul de a obține derivați valoroși, dintre care cei mai importanți figurează în tabelul următor:

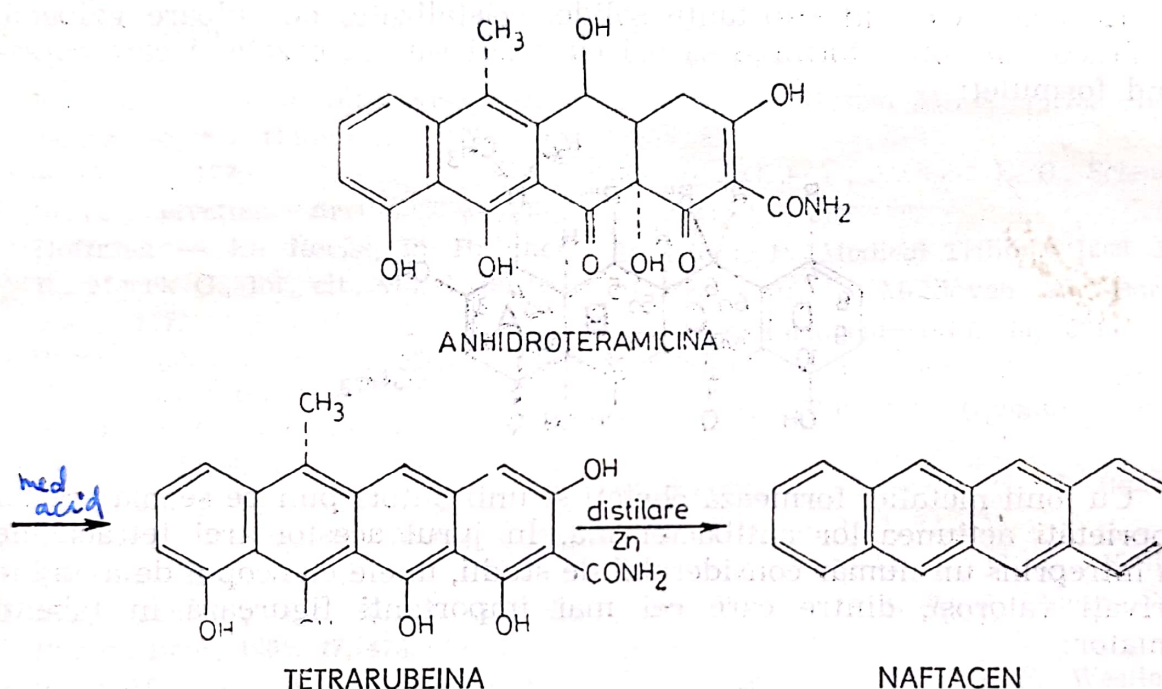
	R	R'	R''	R'''
Tetraciclina	H	CH ₃	OH	H
Clortetraciclina	Cl	CH ₃	OH	H
Hidroxitetraciclina	H	CH ₃	OH	OH
Demetilclortetraciclina	Cl	H	OH	H
Metaciclina	H	=CH ₂	—	OH
Doxiciclina	H	—CH ₃	H	OH
Minociclina	—N(CH ₃) ₂	H	H	H

Inconveniente principale ale tetraciclinelor sînt atît solubilitatea lor foarte redusă în apă, cît și instabilitatea soluțiilor clorhidraților respectivi, ceea ce îngreunează mult administrarea lor parenterală. Aceste neajunsuri au fost remediate prin prepararea 2-pirolidilmetiltetracilinei,

derivat în care gruparea inițială carboxamidă, $-\text{CONH}_2$, din tetraciclina, este transformată, prin semisinteză, în pirolidilmetilcarboxamidă: $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$.

Compusul rezultat are o solubilitate superioară clorhidraților de tetraciclina și se întrebuințează astăzi în mod curent pentru administrarea parenterală.

Nucleul de bază al tetraciclinelor este naftacenul, hidrocarbură tetraciclică, la care se ajunge prin degradarea reductivă a acestor antibiotice. Astfel, prin reducerea hidroxitetraciclinei, cu zinc și acid acetic, se elimină gruparea dimetilamino; prelungirea acestei operații conduce la pierderea grupării hidroxil de la C_6 sub formă de apă și aromatizarea ciclului C, cu formare de anhidroteramicină, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}$. În continuare, în

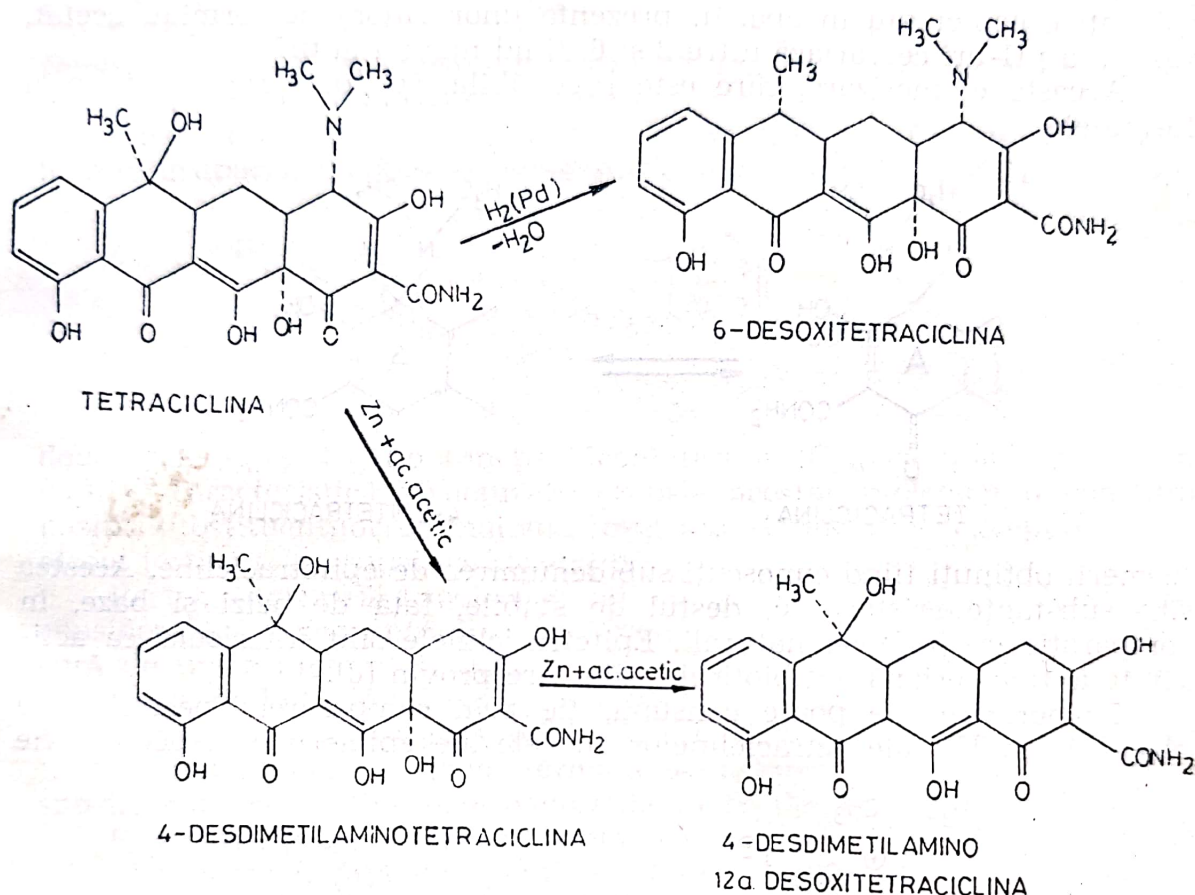


mediu acid, se pierd alte molecule de apă, obținându-se un derivat naftacenic, colorat în roșu, tetrarubeina, $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_6\text{N}$, care, distilată cu pulvere de zinc, formează naftacenul, hidrocarbură aromatică tetraciclică, $\text{C}_{18}\text{H}_{12}$.

Molecula tetraciclinelor posedă, la atomul de carbon din poziția 2, o grupare carboxamidă, destul de stabilă în condiții obișnuite de hidroliză în mediu acid sau bazic, însă, în condiții mai energice, în prezența reactivilor acizi sau bazici în concentrație mai ridicată și, la o anumită temperatură, gruparea carboxamidă se elimină sub formă de CO_2 și NH_3 . O particularitate importantă a acestei grupări este aceea de a reacționa cu formaldehida și cu aminele secundare, în special cu amine heterociclice, conform reacției Mannich, conducând la derivați înzestrați cu o solubilitate superioară.

În moleculele celor trei antibiotice mai importante, clortetraciclina, hidroxitetraciclina și tetraciclina, se găsesc grupări hidroxil alcoolice, în

pozițiile C_6 și C_{12a} . Gruparea hidroxil de la C_6 se poate ușor elimina prin hidrogenare catalitică (Pd) în mediu acid, conducând la 6-desoxitetraciclina. S-a menționat mai sus că, în mediu acid, ciclul C, din molecula tetraciclinelor, se aromatizează cu formare de anhidrotetraciclina. În cazul tetraciclinei, degradarea are loc conform următoarei scheme:



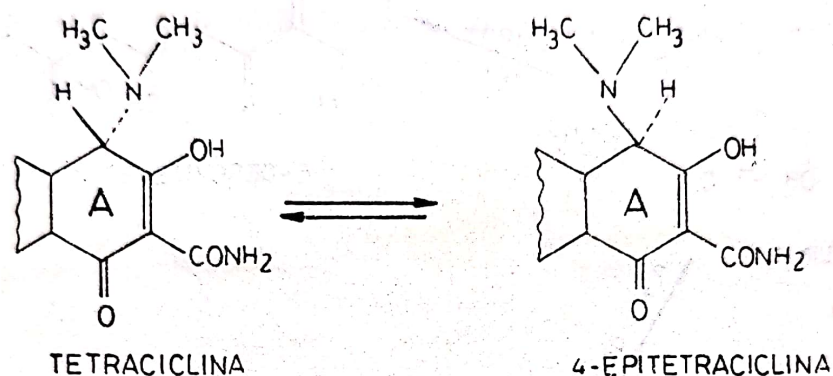
Tetraciclina se transformă cu mai multă ușurință în anhidrotetraciclina decât celelalte antibiotice din grupă, în care pozițiile C_3 și C_7 sînt ocupate.

Gruparea hidroxil de la C_{12a} este destul de stabilă, dar hidroxitetraciclina, în prezență de acid sulfuric de 85%, se transformă în tetrarubeina respectivă; aceeași grupare se mai poate elimina prin degradarea reductivă, a tetraciclinelor, cu zinc și acid acetic; într-o primă fază se formează 4-desdimetilaminotetraciclina, prin pierderea grupării dimetilamină și apoi 4-desdimetilamino-12a-desoxitetraciclina, prin eliminarea funcției hidroxil de la C_{12a} , paralel cu transferul dublei legături enolice dintre $11a-12$ la $12-12a$. Hidroxitetraciclina conține o a treia grupare hidroxil, situată la C_5 , mult mai stabilă decât cea de la C_6 . Această stabilitate influențează grupările vecine, făcînd mai dificilă aromatizarea nucleului C, prin pierderea funcției hidroxil de la C_6 sub formă de apă, odată cu apariția dublei legături între C_6 și C_{5a} . În schimb, eliminarea grupării

dimetilamină, de la C₄, se realizează mult mai ușor. Influența acestei grupări se resimte chiar și mai departe, formarea 4-desdimetilamino-12a-desoxi-5-hidroxitetraciclinei fiind relativ ușoară.

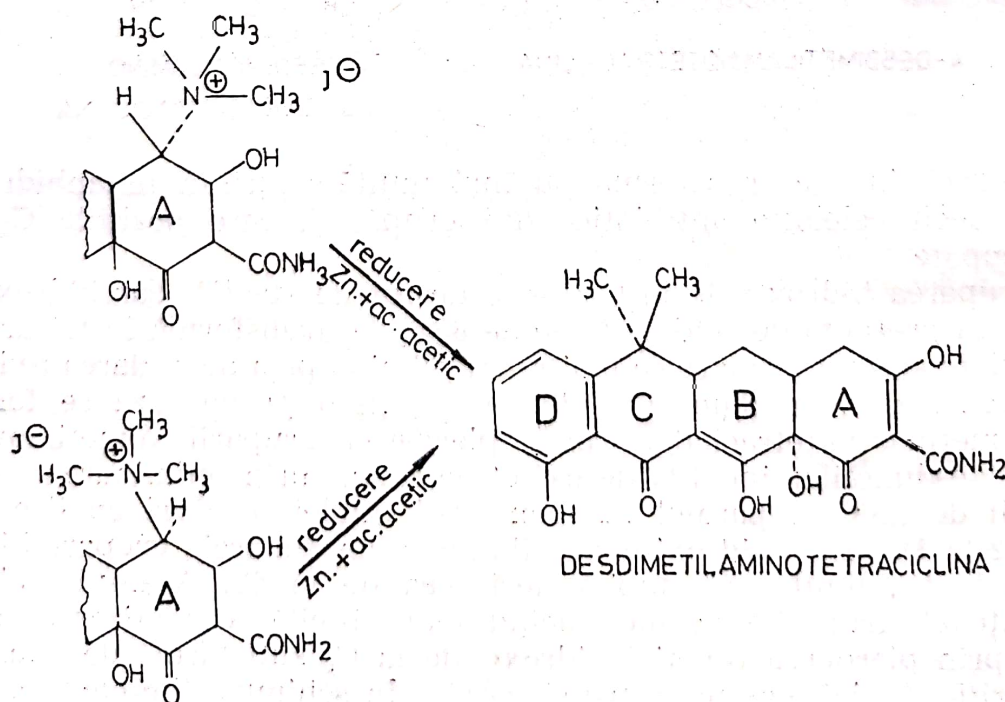
Prezența grupei dimetilamină, ca substituent la atomul de carbon din poziția 4, creează un centru de asimetrie, avînd loc cu ușurință un proces de epimerizare, chiar prin simpla dizolvare a tetraciclinelor în solvenți organici sau în apă, în prezența unor anioni de formiat, acetat, fosfat, la pH-uri ce variază între 2 și 6, fiind maxim la pH 4.

Această epimerizare, care este reversibilă, se poate reprezenta prin formulele:



Izomerii obținuți fiind cunoscuți sub denumirea de epitetracicline. Acestea sînt substanțe cristalizate, destul de stabile, față de acizi și baze, în comparație cu produșii naturali. Epitetraciclinele sînt inferioare ca activitate antibacteriană antibioticelor din care provin [8].

Izomerizarea se poate constata, fie prin compararea spectrelor de absorbție în UV ale tetraciclinelor cu cele ale epimerilor respectivi, fie

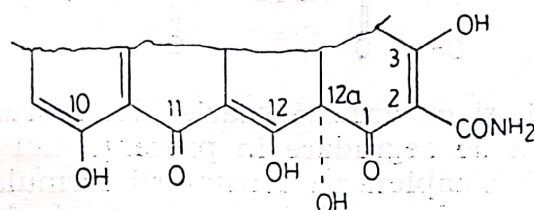


pe cale chimică, după cuaternizare cu CH_3I , urmată de reducere, când se obține un singur produs, desdimetilaminotetraciclina, ceea ce dovedește că produsul de epimerizare se datorește dispoziției diferite a substituenților de la atomul de carbon din poziția 4.

Dealtfel, existența procesului de epimerizare presupune o mobilitate accentuată a grupării dimetilamină, datorită faptului că ea se găsește în poziția alfa față de gruparea enol a nucleului A.

Clortetraciclina are atomul de clor situat în poziția 7, dar în condiții relativ blânde de reducere catalitică (Ni, Pd, în mediu bazic), halogenul este eliminat, obținându-se tetraciclina.

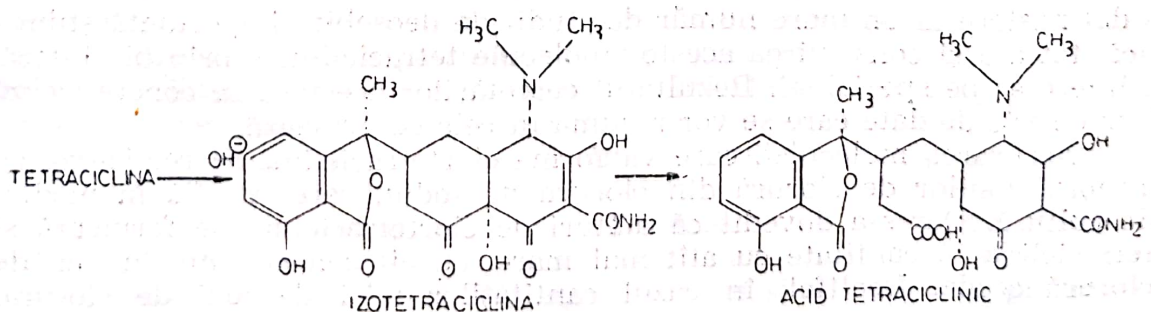
Partea din molecula tetraciclinelor de la C_{10} la C_3 cuprinde următoarele grupări funcționale: fenol (C_{10}), două funcții carbonil (C_1 și C_{11})



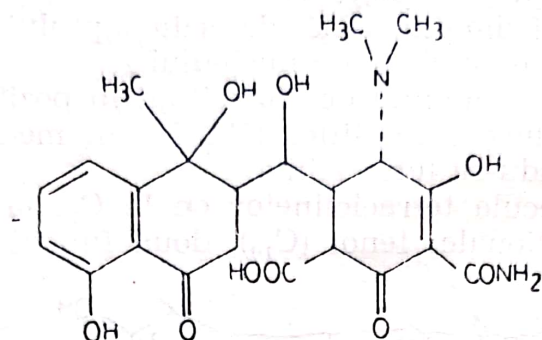
două enol (C_3 și C_{12}), o funcție alcool terțiar (C_{12a}) și una carboxamidă (C_3). O caracteristică structurală proprie acestor molecule o constituie poziția substituenților de mai sus, unul față de altul, cu excepția funcției alcool terțiar și a grupei carboxamidă.

Partea interioară a moleculei tetraciclinelor, de la C_{10} la C_3 , se poate considera a fi constituită din două fracțiuni net distincte, având ca trăsătură de unire atomul de carbon 12a. Astfel, o fracțiune conține atomii de carbon, de la C_1 la C_3 , caracterizată prin prezența a trei grupe carbonil, dintre care una sub formă enol (C_3); această fracțiune este denumită tricarbonilmetanică. A doua, formată de scheletul de la C_{10} la C_{12} , cu substituenții respectivi, este cunoscută ca fracțiune fenoldicetonică.

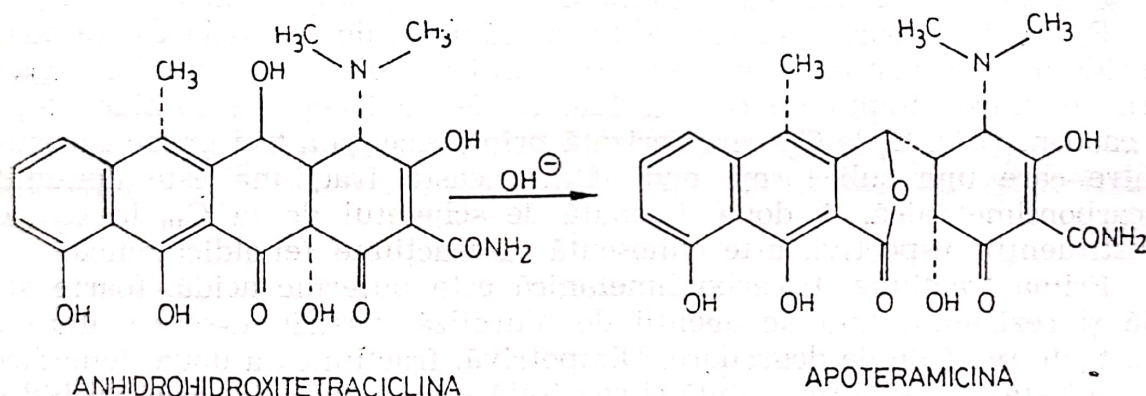
Prima fracțiune, tricarbonilmetanică este puternic acidă, foarte stabilă și rezistentă față de agenții de hidroliză, păstrându-se ca atare în mai toate reacțiile de degradare. Dimpotrivă, fracțiunea a doua, fenoldicetonică, este foarte puțin stabilă și sensibilă față de agenții bazici de hidroliză. Astfel, clortetraciclina și tetraciclina, antibiotice lipsite de gruparea hidroxil de la C_5 , în mediu bazic, suferă o importantă transformare prin deschiderea ciclului C, între C_{11} și C_{11a} , formând izotetraciclina respective, și apoi între C_{12} și C_{12a} , formând acizii tetraciclinici:



În aceleași condiții de reacție, hidroxitetraciclina se comportă în mod diferit: cu toate că poate forma izohidroxitetraciclina, ca mai sus, prin ruperea ciclului C, se mai poate forma și un acid carboxilic prin ruperea ciclului B, după cum se vede în formula:



Este de remarcat, și cu această ocazie, desfășurarea diferită pe care poate să o ia procesul de degradare în prezența sau în absența grupării OH la C₅. Dealtfel, în completarea constatării formulate mai sus, un caz tipic îl constituie exemplul tetraciclinelor lipsite de funcția OH la C₅; în special anhidrotetraciclinele respective sînt foarte stabile față de agenții de hidroliză, spre deosebire de anhidrohidroxitetraciclina, care se transformă cu ușurință în apotermicină, prin deschiderea ciclului B:



Prin exemplele de mai sus este limpede demonstrată influența grupării hidroxil de la C₅ asupra degradării moleculei tetraciclinelor și mai precis asupra grupărilor cetonice din ciclurile B și C.

După cum cunoașterea structurii chimice a moleculei tetraciclinelor a dat naștere la un mare număr de studii de deosebită importanță științifică, tot așa și construirea acestor molecule tetraciclinice, prin biosinteză, a interesat pe specialiști. Rezultatul cercetărilor acestora se concretizează într-o serie de date care se vor rezuma în cele ce urmează.

Clorurarea moleculei, care va forma clortetraciclina, se realizează cu ajutorul ionilor de clorură din clorura de sodiu, care se află în mediul de cultură. Dar s-a dovedit că alături de clortetraciclina se formează și tetraciclina în cantitate cu atât mai mare, cu cît concentrația în ioni de clorură scade. Dealtfel, în cazul cantităților mici de ioni de clorură,

adăugarea de ioni de bromură, prin bromura de sodiu, inhibă clorurarea moleculelor din mediul de cultură, care, în condiții normale, se clorurează. Această operație nu se realizează prin acțiunea directă a agentului bioclorurant asupra moleculei de tetraciclină, deoarece s-a dovedit experimental imposibilitatea clorurării directe; este deci de presupus că un produs de anabolism, sau metabolism intermediar, se clorurează, rezultând, în final, clortetraciclina. Datele cele mai precise în legătură cu biosinteza moleculei tetraciclinelor s-au obținut prin adăugarea în mediul de cultură al unor substanțe cu atomi marcați.

Astfel, s-a dovedit experimental că acetatul de sodiu marcat cu ^{14}C , la atomul de carbon al radicalului metil, este fixat în molecula tetraciclinei în proporție de 5—10%, ceea ce permite a se considera substanța de mai sus ca un precursor direct al moleculei tetraciclinelor. Acetatul de sodiu ia parte la biosinteza ciclurilor B, C și D, printr-o condensare a resturilor de acid acetic.

De asemenea, adăugarea unei sări a acidului glutamic marcat cu ^{14}C , la un mediu sintetic, ca unică sursă de azot, permite obținerea hidroxitetraciclinei marcate. Aceasta, prin scindare, formează un acid teracinoic, slab radioactiv, ceea ce înseamnă că majoritatea radioactivității se concentrează în nucleul A, putând considera astfel acidul glutamic ca un precursor care ia parte la biosinteza ciclului A, în special la formarea grupărilor carboxil de la C_2 și amino de la C_4 .

Experiențe similare de biosinteză efectuate cu metionină marcată cu ^{14}C la radicalul metil, agent metilant prin excelență, și acid acetic, de asemenea marcat, au condus, prin biosinteză, la obținerea unei hidroxitetracicline marcate, care, la analiza radiochimică arată că grupările metil, de la C_6 și C_4 (dimetilamino) ale antibioticului, provin de la cei doi agenți metilanți introduși în mediul de cultură.

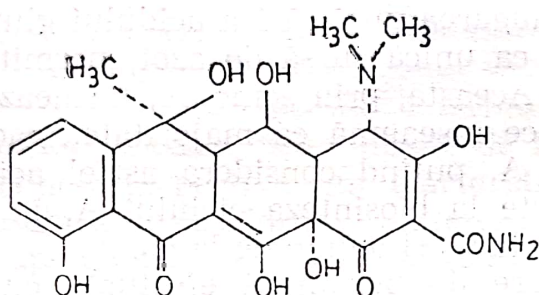
Diferențele farmacodinamice între cele trei tetracicline sînt de mică importanță. Cea mai evidentă se referă la viteza lor de metabolizare în organism, aceasta fiind mai rapidă pentru clortetraciclină, intermediară pentru hidroxitetraciclină și mai lentă pentru tetraciclină. Este limpede deci pentru ce nivelul sanguin este la început mai ridicat la clortetraciclină, scăzînd apoi foarte repede, mai repede decît la tetraciclină, a cărei activitate este mai durabilă. Din aceste motive există tendința ca tetraciclina să înlocuiască celelalte antibiotice din grup și, în general, industriile de specialitate sînt profilate mai mult pe tetraciclină, dar nu exclud prepararea clortetraciclinei și a hidroxitetraciclinei.

Administrarea cea mai frecventă este cea orală, prin care tetraciclinele se resorb în cîteva ore, și pot difuza în lichidele pleurale, abdominale și în placentă, fără a pătrunde, decît cu greutate, în lichidul cerebrospinal. Administrarea sub formă de soluții injectabile este rară și numai în cazuri grave, în lipsă de rolitetraciclină.

Indicațiile terapeutice ale tetraciclinelor sînt teoretic foarte largi și par să acopere pe cele din domeniul penicilinei și ale streptomisinei, cu excepția infecțiilor determinate de micobacterii, de specii de *Proteus* și de bacil piocianic, asupra cărora tetraciclinele sînt fără efect. Dar practic, recomandările clinice sînt mai restrînse și se reduc la pneumo-

patii acute, ricketzioze, dizenterii și infecții ale căilor biliare (M. Balș și colab., 1971). Au dezavantajul de a steriliza tubul digestiv de flora sa microbiană normală și de a expune astfel organismul la tulburări determinate de infecții supraadăugate. Pentru a evita aceste complicații se recomandă, odată cu terapia prin tetraciclina, administrarea de preparate de lactobacili puri pentru refacerea florei microbiene intestinale normale.

2.2.1.4.1. *Oxitetraciclina (D.C.I.) Teramicina, Hidroxitetraclina*, antibiotic produs de *Streptomyces rimosus*. Cristale $C_{22}H_{24}O_9N_2$, de culoare galbenă, P.t. = 184, 5–185°, 5 (desc.), reținând la cristalizare două molecule de apă, pe care le pierde prin încălzire la 100°; $[\alpha]_D^{25} - 196,6^\circ$ (c = 1, în 0,1 N, HCL); $[\alpha]_D^{25} - 2,1^\circ$ (c = 1, în 0,1 N, NaOH); $[\alpha]_D^{25} + 26^\circ$ (c = 0,5, metanol). Hidroxitetraclina este greu solubilă în majoritatea solvenților obișnuiți; cel mai bun solvent este metanolul (1,85%).



În apă se solvă de trei ori mai puțin (0,6% la 18°) soluția avînd o fluorescență galbenă. Hidroxitetraclina, ca și celelalte tetraciclina, are un caracter amfoter. Cu clorura de calciu hidroxitetraclina formează săruri complexe (patru molecule de hidroxitetraclina cu o singură moleculă de clorură de calciu). A fost obținută de un colectiv condus de Finlay [2].

2.2.1.4.1.1. Clorhidratul de oxitetraclina (DCI) este sarea cea mai întrebuintată. Cristale galbene, $C_{22}H_{25}O_9N_2Cl$, P.t. + 178° (desc.), care, în soluție apoasă, hidrolizează cu timpul, depunîndu-se baza. Soluțiile apoase sint acide. Clorhidratul de hidroxitetraclina este mai solubil în metanol (16%), etanol și acetonă (10%), decît în apă (în jur de 7%, la 28°).

Hidroxitetraclina se obține prin cultura microorganismului *Streptomyces rimosus*, în condiții industriale, pe un mediu complex, constituit din făină de soia, hidrolizat de cazeină, amidon, azotat de sodiu, extract de porumb, carbonat de calciu, ulei vegetal etc.

Fermentația decurge la pH 7, la o temperatură de 28°, și durează, în medie, cinci zile.

Un ciclu de fermentație cuprinde două faze: în prima se constată un consum de azot, fosfor și carbon, concomitent cu proliferarea rapidă a miceliului. Schimbarea compoziției mediului de cultură determină modificări în structura citologică a microorganismului, care se traduc printr-o sporulație pronunțată, urmată de formarea rapidă a unui miceliu secundar și a unui început de autoliză. A doua fază începe după primele 24 ore de fermentație și este caracterizată prin formare de oxitetraclina, care, după 60–70 ore de fermentație, se găsește într-o cantitate egală cu

aproape jumătate din randamentul final, atins după circa 120 de ore. Atunci când se constată o micșorare a concentrației antibioticului din mediul de cultură, ce coincide și cu dispariția totală a fosforului, operația de fermentare se oprește [9], [10].

Conținutul vasului de fermentație se aduce la un pH 2,5, se amestecă cu kiseligur și apoi totul se filtrează. Lichidul limpede se tratează cu o soluție de clorură de bariu sau clorură de magneziu și se aduce, la pH 8,5, cu hidroxid de sodiu. Complexul format se spală cu apă și, fiind în suspensie în apă, se tratează cu soluție de acid sulfuric 1,5%, se filtrează, iar acidul sulfuric se îndepărtează ca sulfat de bariu. Filtratul este adus la pH 7 cu hidroxid de sodiu când precipită hidroxitetraclina amorfă, se izolează și se usucă [11], [12].

Un alt procedeu prevede ca mediul de cultură, după filtrare, să se aducă la pH 9 și să se extragă cu butanol. Extractul butanolic se epuizează cu o soluție de acid clorhidric diluat, care, extrage hidroxitetraclina. Soluția se trece peste o rășină schimbătoare de ioni, de tip anionic, care reține ionii de clorură, iar lichidul apos, conținând antibioticul, se liofilizează, obținându-se hidroxitetraclina brută. Pentru a-l obține în stare cristalină, antibioticul se dizolvă în apă, soluția se extrage cu butanol, iar concentratul, obținut după distilarea în vid a solventului, depune cristale de hidroxitetraclină, care se spală cu apă, acetonă și eter, apoi se usucă.

Există și alte variante de obținere a hidroxitetraclinei brute, din lichidele de fermentație, dar sînt mai puțin utilizate.

Purificarea antibioticului poate avea loc prin mai multe procedee. Unul dintre cele mai simple cuprinde următoarele faze: hidroxitetraclina brută se transformă în complex, cu clorura de calciu, iar soluția metanolică se tratează cu cărbune activ și, după filtrare, cu acid clorhidric, clorhidratul de hidroxitetraclină cristalizează și se separă. În continuare, sarea obținută se suspendă în metanol și se transformă, cu ajutorul unei baze organice, de regulă trietilamina, în hidroxitetraclină. Aceasta, din nou se transformă în complex calcic, apoi soluția este purificată cu cărbune și, după filtrare, prin tratare cu acid clorhidric, se obține clorhidratul de hidroxitetraclină pur; se izolează și se usucă.

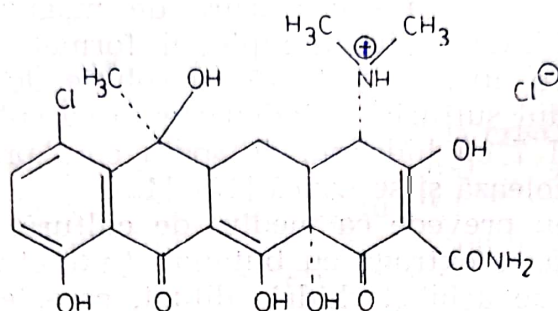
Acțiunea antibacteriană a hidroxitetraclinei, ca și utilizarea ei în combaterea bolilor infecțioase, sînt prezentate la p. 237.

2.2.1.4.2. *Clortetraciclina (D.C.I.), Aureomicina, Biomicina*, antibiotic rezultat din metabolismul microorganismului *Streptomyces aureofaciens*. Cristale, $C_{22}H_{23}O_8N_2Cl$, galben-aurii, P.t. = 168—169°. $[\alpha]_D^{25}$ — 275° (metanol), greu solubile în apă, 0,5—0,6 mg/ml la 25°, comunicînd soluției o slabă reacție bazică, greu solubile în majoritatea solvenților organici, insolubile în eter și eter de petrol, foarte ușor solubile în dioxan și celosolve*. Cristalele posedă o fluorescență galbenă în lumina lui Wood, ca și soluțiile apoase, în limita unor anumite valori ale pH-ului. Soluțiile

* 2-Etoxi-etanol sau monoetil eterul etilenglicolului, $HOCH_2-CH_2OC_2H_5$, lichid incolor, fără miros, P.f. 135°, D_{20} 0,931, n_D 1,406, miscibil cu apa, alcool, acetonă etc., foarte bun solvent

apoase nu sînt stabile și cu atît mai mult în prezența reactivilor acizi, bazici, oxidanți sau reducători.

2.2.1.4.2.1. Clorhidratul de clortetraciclina (D.C.I.) este derivatul cel mai important, antibioticul întrebuintîndu-se în mod curent sub această formă. Cristale galbene, $C_{22}H_{24}O_8N_2Cl_2$, fără punct de topire precis, des-



compunîndu-se înainte de 210° , $[\alpha]_D^{23} = -240^\circ - 220^\circ$ la -245° ($c = 0,5$, apă). Clorhidratul este mai solubil în apă decît substanța bază (1,4 g%), mai puțin în etanol (0,19 g%), aproape de zece ori mai solubil în metanol (1,74 g%), puțin solubil în ceilalți solvenți organici, cloroform (0,145 g%), formamidă (0,590 g%), afară de piridină, solvent în care clorhidratul este extrem de solubil.

Clortetraciclina, obținută pentru prima oară de Duggar [1], formează combinații complexe cu unele metale, ca majoritatea tetraciclinelor importante, în special cu calciul; acești complecși sînt cristalizați, de culoare albă, insolubili în apă, și servesc la aplicarea unor procedee de separare a antibioticului. Se mai cunosc combinații cu ionii de fier (II și III), de culoare roșie, cu nichel și cu cupru, de culoare verde etc. [13], [14], [15], [16], [17] etc., și alte multe semnalate în brevete.

Procesul de fermentație pentru obținerea industrială a antibioticului este similar cu cel aplicat la penicilină și la celelalte antibiotice, adică are loc în trepte, la volume din ce în ce mai mari, pregătindu-se, în faza inițială, inoculul, apoi faza intermediară și, în final, fermentația propriu-zisă. Aceasta se realizează în culturi submerse, aerate corespunzător, la un pH aproape de neutralitate (6,4—7) și la o temperatură cuprinsă între 26 și 28°.

pH-ul se menține la valorile de mai sus prin prezența, în mediul de cultură, a carbonatului de calciu, care contribuie și la creșterea randamentelor prin formarea complexului de calciu, care precipită din soluție [18].

Mediile de cultură au o compoziție obișnuită conținînd extract de porumb, glucoză, clorură de sodiu, fosfat monoacid de amoniu, fosfat biacid de potasiu, sulfat de magneziu, carbonat de calciu etc. S-a constatat că în cursul acestei fermentații se formează, ca produs secundar, vitamina B_{12} . De aceea, mediului de cultură i se mai adaugă urme de ioni de fier, mangan și cobalt, elemente care favorizează biosinteza vitaminei; ionii de mai sus se introduc în mediul de cultură, în cazul în care se urmărește valorificarea vitaminei B_{12} [19], [20].

În faza inițială a procesului de fermentație se constată o creștere rapidă a miceliului, iar faza următoare este caracterizată prin producerea antibioticului, când procesul substanțelor proteice începe să se micșoreze. Este de remarcat, ca extractul de porumb, ca și amidonul, asigură o dezvoltare deosebit de favorabilă miceliului, în timp ce glucoza participă mai ales la formarea clortetraciclinei, iar fosforul are rolul de accelerant al schimburilor oxidative. Deoarece hidrații de carbon, în special glucoza, favorizează formarea antibioticului, acesta este considerat ca un produs al metabolismului glucidelor [21].

Mediile de cultură ce servesc la biosinteza clortetraciclinei conțin clorură de sodiu, substanță care joacă rolul de agent clorurant.

Izolarea clortetraciclinei din mediul complex de fermentație se face printr-un mare număr de procedee. Astfel, după oprirea operației de fermentație, mediul de cultură se filtrează, iar filtratul, adus la un pH convenabil, slab acid, se fixează pe un material absorbant (cărbune, pământ de diatomee etc.) într-o coloană, din care fracțiunea cu fluorescența galbenă, ce conține antibioticul, se eluează cu un solvent polar. Se concentrează, iar reziduul se solvă cu butanol. Soluția butanolică se purifică prin spălare cu apă, apoi se concentrează la volum mic. Se precipită impuritățile cu acetonă, iar clortetraciclina brută cu eter.

Se poate utiliza proprietatea clortetraciclinei de a forma, cu ioni metalelor bivalente (Ca, Ba, Sr, Mg), combinații complexe insolubile, care se separă, se suspendă într-o soluție acidă, în care antibioticul este solubil, iar, din soluția acidă, se recuperează prin metode obișnuite.

Principiul unei alte variante de extracție constă în acidularea mediului de cultură cu un amestec de acid oxalic, oxalat de amoniu la pH 3,6, după care se filtrează. Filtratul, conținând antibioticul, se aduce la un pH alcalin, în jur de 8, și se extrage cu un solvent organic nemiscibil cu apa (acetat de amil, alcool amilic etc.). Prin agitare cu o soluție apoasă acidă se trece antibioticul în faza apoasă. Se repetă operația, extrăgându-se cu un solvent organic soluția apoasă după alcalinizare, iar prin concentrare se depune clortetraciclina a cărei purificare este descrisă la pag. 247.

Purificarea se poate realiza prin tratarea produsului brut, în suspensie într-un solvent polar, cu trietilamină, la pH 8, impuritățile insolubile se separă prin filtrare. Filtratul se decolorează cu cărbune activ și prin acidulare cu acid clorhidric, se obține clorhidratul de tetraciclină pur.

Desigur există și alte metode de purificare destul de apropiate de principiul metodei de mai sus, asupra amănuntelor cărora nu insistăm.

2.2.1.4.3. *Tetraciclina (D.C.I.; D.R.)*. Acromicina, Ciclomicina, a fost preparată pentru prima oară în cadrul studiilor de degradare reductivă a clortetraciclinei [37]. Într-adevăr, prin degradarea reductivă a acestui din urmă antibiotic, efectuată în mediu bazic, în prezența unei baze organice, de regulă trietilamina, adăugată pentru fixarea acidului clorhidric, format prin reducere catalitică (Ni, dar în special cărbune paladiat), se obține trihidratul de tetraciclină, care se anhidrizează în vid, la temperatură joasă. Clorhidratul $C_{22}H_{25}O_8N_2Cl$ se prepară adăugând canti-

tatea calculată de acid clorhidric unei soluții de tetraciclina într-un solvent corespunzător (acetat de butil, dioxan etc.), în care nu este solubil. La scurt timp după această realizare a putut fi izolată din lichidele de fermentație a unei specii de *Streptomyces*, *S. albo-niger* [5], recoltată dintr-o probă de pământ din Texas (SUA). Ulterior s-a mai putut izola acest antibiotic din mediile de fermentație ale unor variate specii de *Streptomyces*, dintre care menționăm: *S. viridifaciens* [22], *S. aureofaciens* [23] etc. După cum s-a mai menționat, prin fermentația produsă de ultimul microorganism, în prezența ionilor de clor, rezultă clortetraciclina. Prin micșorarea concentrației de ion clor din mediul de cultură sau în prezența unor inhibitori de clorurare, ca ionii de bromură, iodură, tiocianat, [24], microorganismul *S. aureofaciens* produce cantități importante de tetraciclina.

În general, atunci când tetraciclina este produsul principal de fermentație, se urmărește obținerea de mutanți care să producă, prin fermentație, numai acest antibiotic, cu excluderea totală a clortetraciclinei, indiferent de concentrația ionului clor din mediu. Aceste tulpini se obțin din tulpina clasică de *S. aureofaciens* A-377, supusă acțiunii unor agenți mutageni ca, iradierea cu raze ultraviolete, tratarea cu nicotină și N-iperită etc.

Cristale galbene, $C_{22}H_{24}O_8N_2$, formînd un trihidrat, P. t. = 170–175° (desc.), în stare anhidră $[\alpha]_D^{25} - 239^\circ$ (c = 1, metanol). Farmacopeea Română ed. a IX-a indică $[\alpha]_D^{20} - 250^\circ$ pînă la -270° (c = 1, HCl 0,1 N), Destul de puțin solubile în apă (0,17 g% la 28°), foarte solubile în metanol și etanol, foarte puțin solubile în benzen, eter de petrol și tetraclorură de carbon, destul de solubile în acetat de etil și acetonă.

2.2.1.4.3.1. Clorhidratul de tetraciclina, *Tetracyclinum hydrochloricum*, *Tetracyclini hydrochloricum*, este derivatul cel mai curent întrebuințat, formînd cristale galbene, $C_{22}H_{25}O_8N_2Cl$, P.t. = 214° (desc), $[\alpha]_D^{25} - 257,9^\circ$. Ținut la 60°, în vid, timp de opt ore, trihidratul de tetraciclina se anhidriază, formînd cristale $C_{22}H_{24}O_8N_2$, P. t. 170–175° (desc.), $[\alpha]_D^{25} - 257^\circ$ (c = 1, în 0,1 N HCl), $[\alpha]_D^{25} - 239^\circ$ (c = 1, metanol); $[\alpha]_D^{20} - 239^\circ$ la -258° (c = 1; în HCl 0,01 N Farmacopeea Română ed. a IX-a) puțin solubile în apă (1% la 28°), foarte puțin solubile în solvenții organici, cu excepția metanolului, solvent în care sînt foarte solubile, mai puțin solubile în etanol (0,79 g%).

Mediul de cultură, necesar dezvoltării microorganismului producător de tetraciclina, are o compoziție asemănătoare celui întrebuințat în producția celorlalte două antibiotice din această serie, clortetraciclina și hidroxitetraciclina.

Glucoza și amidonul, se consideră surse de carbon, absolut necesare dezvoltării miceliului și realizării unor schimburi fiziologice normale; extractul de porumb, șrotul de soia, hidrolizatul de cazeină, drojdia de bere, săruri de amoniu etc., pot constitui excelente surse de azot. De asemenea, este necesar ca mediul să conțină o cantitate de săruri de potasiu, mai ales sub formă de fosfat bipotasic; de zinc, de mangan, de

magneziu, sau sub formă de sulfați, carbonat de calciu și urme de metale cum sînt cromul, cuprul, manganul și fierul.

Un mediu de cultură, constituit din produsele de mai sus, poate conține o cantitate destul de importantă de ioni de clorură, proveniți mai ales din produsele naturale și care pot orienta biosinteza, după cum se știe, către formarea clortetracilinei, deci cu randamente relativ reduse în tetraciclina. Este necesar de a îndepărta acești ioni de clorură prin trecerea lichidului în care s-a dizolvat extractul de porumb sau alt produs natural, pe rășini bazice schimbătoare de ioni, cu grupe amină liberă, dar care rețin, împreună cu ionii de clorură, și alți anioni ca ionii fosfat și sulfat. Aceștia din urmă, se adaugă din nou mediului de cultură.

Îndepărtarea ionilor clorură se mai poate face prin dializă sau prin tratare cu o soluție de azotat de argint.

Operația de fermentație se conduce timp de 5—6 zile, la o temperatură de 26—27°, menținându-se un pH între 6,5 și 7.

Procesul de biosinteză a moleculei de tetraciclina este nu numai asemănător, dar se desfășoară în mod paralel cu cel al moleculei de clortetraciclina. Într-adevăr, după cum se știe, microorganismul *Streptomyces aureofaciens* formează, pe medii de cultură corespunzătoare, atât clortetraciclina, cît și tetraciclina. Ionii de bromură, așa cum s-a menționat anterior, inhibă acțiunea clorurantă a ionilor de clorură și, în acest proces de biosinteză, interesează mai mult proporția ionilor Br/Cl în formarea tetracilinei, decît cantitățile absolute, existente de ioni de halogen. Cînd raportul de mai sus atinge valoarea zece se pot obține randamente bune în tetraciclina, astfel, de exemplu, atunci cînd ionii de clor se adaugă mediului de cultură în proporție de 5 la 100.000, iar cei de brom în proporție de 50 la 100.000 se formează cu preponderență tetraciclina. Rolul inhibant al ionilor de bromură asupra procesului de clorurare poate fi jucat și de ionii de iodură sau de tiocianat; toate aceste substanțe se întrebunțează sub formă de săruri alcaline, alcalino-teroase sau de amoniu.

De asemenea, există un mare număr de substanțe organice cu acțiune de blocare a reacției de clorurare, cum ar fi de exemplu 2,5-dimercapto-1,3,4-tiadiazolul, 5-(2-benzoxazol)-N-metil-tiocarbamatul etc. Astfel, N-ciclohexil-2-benzotiazolsulfamida, energic inhibitor al clorurării, permite obținerea tetracilinei cu un randament de 98% față de totalul tetracilinelor formate prin biosinteză, de asemenea, 2-clorbenzoxazolul și 2-clorbenztiazolul dau randamente în tetraciclina de peste 90% etc.

Separarea tetracilinei brute din mediul de cultură se poate realiza prin numeroase metode, care se bazează pe insolubilitatea antibioticului în mediu alcalin și trecerea lui în soluție acidă. În jurul acestor proprietăți de bază ale tetracilinei s-au elaborat un număr extrem de mare de variante ce conduc la izolarea antibioticului din mediul de cultură.

Se poate separa tetraciclina după oprirea fermentației, introducînd acid oxalic pentru solubilizarea antibioticului, se aduce mediul de cultură la pH 3,5 și se filtrează îndepărtînd astfel miceliul și oxalatul de calciu format. Filtratul se alcalinizează la pH 8,5 cu ajutorul unei baze

organice și se extrage cu acetat de etil, solvent în care trece antibioticul. Prin extracții repetate cu soluții diluate de acid clorhidric, la pH 1,7, tetraciclina trece în faza apoasă acidă din care se precipită, în stare brută cu amoniac, la pH 7,8.

Tetraciclina brută se mai poate obține formând complexul de calciu insolubil, chiar în mediul de cultură, prin tratare cu hidroxid de calciu. Complexul format se separă prin filtrare, se precipită ionul de calciu cu acid sulfuric, se filtrează, iar lichidele apoase obținute, se concentrează la 30°. Prin extracție cu butanol și concentrare, tetraciclina brută cristalizează [25], [26], [27], [31].

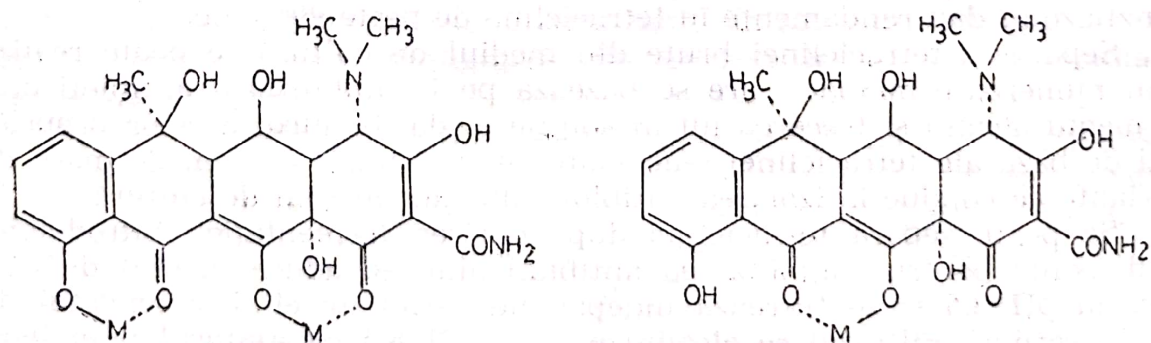
O altă variantă a acestei metode prevede acidularea mediului de fermentație până la pH 1,5—1,7, iar filtratul acid se alcalinizează cu amoniac până la un pH 9. În aceste condiții se favorizează precipitarea complexului calcic al tetraciclinei, după adăugarea de hidroxid de calciu, acest complex se izolează, se suspendă în apă și, prin adăugare de acid oxalic, tetraciclina, eliberată din complex, trece în soluție, din care se reprecipită cu amoniac, obținându-se sub formă brută.

Obținerea tetraciclinei pure se realizează printr-un mare număr de procedee. În general acestea se bazează pe proprietatea tetraciclinei de a forma combinații complexe cu diferite substanțe, din aceste combinații, care se purifică mai ușor, se regenerează apoi antibioticul în stare pură. În cele ce urmează se vor menționa principiile câtorva metode de purificare, vezi p. 248.

Cu sărurile de sodiu sau de potasiu ale acidului metafosforic, tetraciclina formează în mediu apos, la pH 2, o combinație stabilă de formula $5C_{22}H_{24}O_8N_2 \cdot 5HPO_3 \cdot NaPO_3$, caracteristică acestui antibiotic, celelalte tetraciclinae nu dau combinații complexe de acest tip [28].

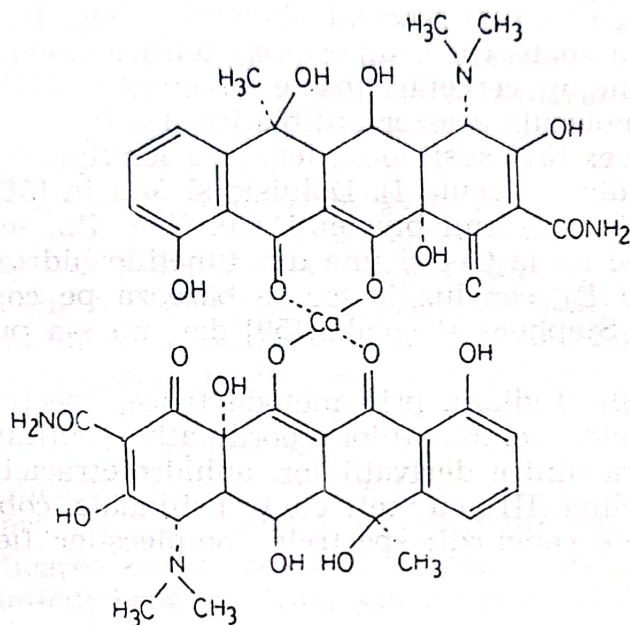
Tetraciclina cu ureea formează un aduct [29] în mediu apos, la pH 2,5—6, combinație stabilă, care se descompune prin suspendare într-un solvent hidroxilat și tratare ulterioară cu apă sau cu apă acidulată. Celelalte două tetraciclinae importante, clortetraciclina și hidroxitetraciclina nu reacționează cu ureea [29].

Complexul calcic al tetraciclinelor este mai mult folosit la obținerea și purificarea antibioticului, prin faptul că precipită ușor din soluție. S-au pus în evidență complecși mono și bimetalici, ce nu pot rezulta decât în prezența a două grupe carbonil și două grupe fenol sau enol situate



alternativ în poziția β , una față de alta, prin intervenția punților de hidrogen.

2.2.1.4.3.2. Oxitetracilin-calcium, Terramicina-calcium. Este un chelat al hidroxitetracilinei cu ionul calciu $C_{44}H_{46}O_{18}N_4Ca$, și corespunde unei activități de cel puțin 865 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de oxitetracilină, calculată față de baza anhidră.



Pulvere cristalină, galbenă, pînă la brun închis, fără gust și miros. Menținută la aer se decolorează, oxidîndu-se. pH-ul unei suspensii 1 la 40 se situează în jur de 7.

Acest chelat calcic este insolubil în apă, în domeniul neutru de pH. În mediu de acid diluat al sucului stomacal se dizolvă cu ușurință, descompunîndu-se și punînd în libertate oxitetracilina, iar față de acizii concentrați, baza formată se degradează, de asemenea este solubil în mediu alcalin.

În ceea ce privește activitatea antibacteriană, aceasta este identică cu a hidroxitetracilinei. Chelatul fiind foarte puțin solubil nu are gustul neplăcut al clorhidratului de hidroxitetracilină și din această cauză se întrebuițează sub formă de sirop în terapia infantilă, siropul conține, alături de sarea de calciu a oxitetracilinei, una sau mai multe substanțe tampon inofensive, agenți de suspensie și stabilizanți.

Suspensia orală conține echivalentul a 125 mg oxitetracilină în 5 ml, este o suspensie în apă, obținută cu unul sau mai mulți agenți de suspensie, coloranți, substanțe odorante, conservante.

Se administrează 250 la 500 mg, de patru ori pe zi, după intensitatea infecției.

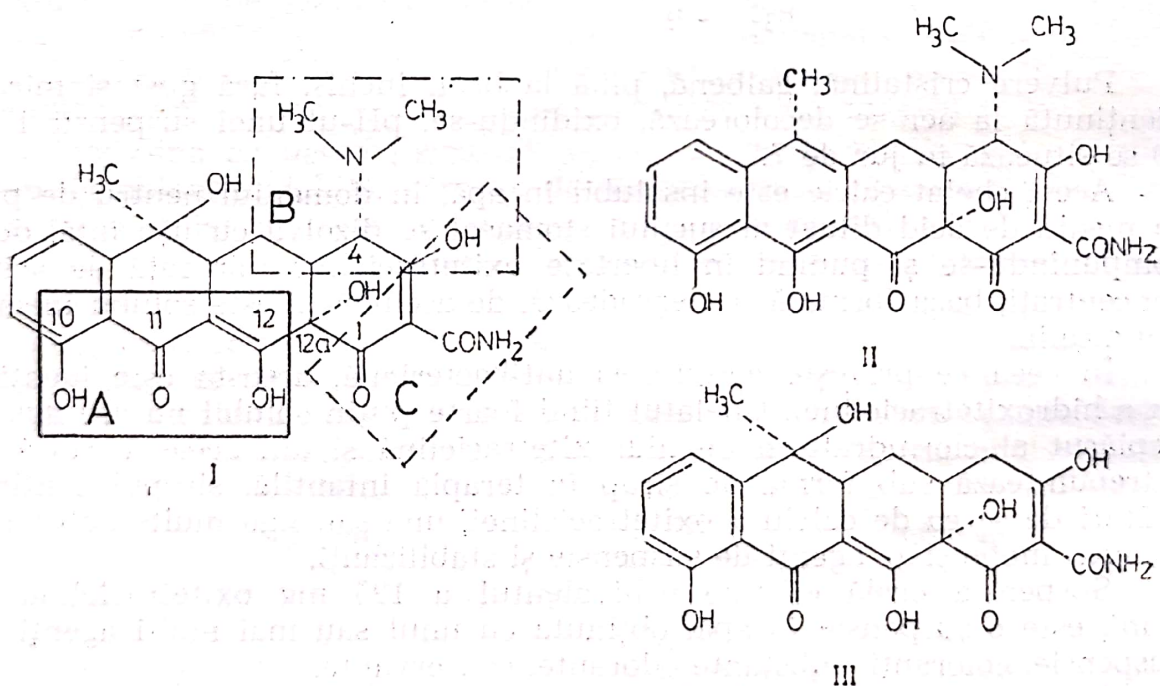
Complexul calcic, $M = Ca$, se prepară dizolvînd tetracilina brută în cantitatea necesară de apă și se aduce, cu acid clorhidric, la pH 1,4. Se introduce cantitatea necesară de clorură de calciu și se aduce, cu amo-

niac la pH 3,2, cînd începe depunerea precipitatului cristalin, se continuă adăugarea de amoniac pînă la pH 3,5, cînd complexul calcic, constituit din patru molecule de tetraciclina și o moleculă de clorură de calciu, se depune aproape cantitativ.

Am menționat că tetraciclinele formează chelați și unii autori [55], [56] atribuie acțiunea antibacteriană acestor combinații.

Însușirea de a forma chelați servește practic la izolarea lor din mediul complex de cultură, în special chelatul calcic. În privința aceasta păreri diferite. Cu toate că, comportarea tetraciclinelor față de diferiți ioni metalici a prilejuit cercetări foarte amănunțite [57], [58], poziția ionului metalic în molecula acestor antibiotice n-a fost stabilită cu certitudine. Astfel Conover [57] susține că legătura ionului se face între C_{11} și C_{12} (fracțiunea A din molecula I). Doluisio și Martin [56] arătau, prin titrări potențimetrice, că ionii bivalenți, Cu, Ni și Zn, se leagă între gruparea dimetilamino de la C-4 și una din funcțiile hidroxil de la C-3 sau C-12 a (fracțiunea B), concluziile lor se bazează pe constantele de aciditate stabilite de Stephens și colab., [59] dar nu s-a putut trage o concluzie clară.

Alți autori [60] studiază, prin metode fizice, spectrale și magnetice, structura moleculelor combinațiilor coordinative obținute între tetracicline (I) și a unora dintre derivații lor, anhidrotetraciclina (II) și desdimetilaminotetraciclina (III), cu metalele tranzitionale, cobalt și nichel, formulînd următoarele concluzii: spectrele complexelor fiecărui metal sînt



identice, ceea ce indică aceeași poziție a legăturii în cazul fiecărei combinații coordinative; o logică simplă scoate din discuție eventuala participare a grupării dimetilamino la formarea complexului organometalic, această grupare nefiind prezentă în desdimetilaminotetraciclina (III); dacă

grupările β -dicetonice de la C-11 și C-12 ar fi în cauză și legătura cu metalul ar fi avut loc la acest nivel, atunci s-ar fi constatat diferențe în spectrele complexilor obținuți cu tetraciclina (I) și anhidrotetraciclina (II), ceea ce nu există; legătura poate avea loc între doi atomi de oxigen ai sistemului 1,2,3-tricarbonic (C), mai precis între atomul de oxigen amidic de la C-2 și unul din atomii de oxigen de la C-1 sau C-3. Cu toate că datele obținute prin studii cu raze X arată mari și puternice posibilități ale legăturilor intramoleculare de hidrogen, prezente în regiunea C-10, C-11, C-12, C-1, confirmate și prin spectrele în infraroșu, totuși Baker și Brown [60] consideră că deplasarea benzii de 370 $m\mu$, observată cu ocazia formării complexului, pledează pentru o modificare în extinderea legăturilor de hidrogen și/sau a gradului de protonare, dublat de ionizarea grupului 1,2,3-tricarbonilmetan, permițând astfel legătura la acest nivel cu ionul metalic. Dar, s-a mai stabilit că gradul de protonare ca și gradul de aciditate a grupului C (sau A) din (I) erau dependente de protonarea grupului A (sau C) din (I). Această observație nu exclude și participarea grupului A la formarea moleculei coordinative [60].

După cum se constată poziția ionilor metalici în combinațiile complexe ale tetraciclinei nu sînt pe deplin stabilite, fiind necesare alte studii pentru lămurirea acestei probleme.

Pentru purificarea derivaților de tetraciclina există multe metode cu numeroase variante. Vom menționa principiul cîtorva dintre ele.

Astfel purificarea clortetraciclinei se poate realiza efectuînd o suspensie din antibioticul brut în alcool sau de preferință 2-etoxietanolul și prin adăugare de o bază, cum este trietilamina, antibioticul se dizolvă. Impuritățile se îndepărtează prin filtrarea soluției alcaline, la pH 8, iar filtratului i se adaugă cărbune decolorant. Se filtrează, iar lichidul obținut, conținînd antibioticul se acidulează puternic, sub pH 3, cînd clortetraciclina se depune. Precipitatul obținut se spală cu apă și apoi cu alcool [32].

Hidroxitetraciclina pură, sub formă de clorhidrat, se obține, plecînd de la clorhidratul brut, prin formarea complexului calcic. Clorhidratul se dizolvă în alcool metilic și se tratează apoi cu o soluție saturată de clorură de calciu în metanol. Lichidul obținut se decolorează cu cărbune activ, se filtrează, iar soluției clare i se adaugă acid clorhidric. În continuare, precipitatul format, spălat cu metanol, se suspendă în alcool metilic, se adaugă trietilamină și, astfel, clorhidratul se transformă în bază, prin alcalinizare în jur de pH 8. Se formează complexul calcic cu o soluție alcoolică de clorură de calciu, se decolorează cu cărbune activ, și lichidului clar i se adaugă acid clorhidric concentrat, se transformă baza în clorhidrat de hidroxitetraciclina, care cristalizează în stare pură. Clorhidratul se separă, se usucă și, prin dizolvare în apă, se obține un dihidrat pur, a cărui soluție se neutralizează la pH 6, la care începe să cristalizeze. Cristalele se separă, se usucă în vid la 25° și prin uscarea, tot în vid, la 60° se obține hidroxitetraciclina pură [33].

Principiul unor metode de purificare a tetraciclinei constă în separarea de clortetraciclina, impuritate care se găsește frecvent alături de tetra-

ciclină, încă din perioada inițială de fermentație. Separarea are loc trăgând amestecul brut al celor două antibiotice cu metanol, solvent în care trece tetraciclina. Urmele de clortetraciclina, dintr-un eventual amestec, se elimină prin menținerea timp de 24 de ore la pH 8, când clortetraciclina este descompusă.

Din numeroasele metode de purificare a tetraciclinei se reamintește formula complexului $5C_{22}H_{24}O_8N_2 \cdot NaPO_3 \cdot 5HPO_3$ stabil obținut prin tratarea unei soluții apoase de tetraciclina cu o soluție apoasă de hexametafosfat de sodiu sau potasiu, la pH sub 2. Celelalte tetracicline nu dau acest complex [28], [34]. De asemenea, purificarea tetraciclinei se mai poate realiza sub formă de oxalat: tetraciclina este adusă în soluție la pH 2 cu acid sulfuric, se filtrează, iar lichidul filtrat se tratează cu acid oxalic. Se obține tetraciclinoxalatul cristalizat, din care se recuperează tetraciclina pură [30]. Pentru purificarea tetraciclinei se mai poate întrebuința aductul cu metanol, format prin simpla dizolvare a antibioticului în alcool metilic. Soluția se filtrează și se lasă să cristalizeze. Cristalele obținute se spală cu metanol, iar eliminarea solventului din aduct se face la vid, la temperatura de 20° [35].

2.2.1.4.4. *Structura chimică a oxitetraciclinei, clortetraciclinei și tetraciclinei. Reacții de degradare.* Pentru cunoașterea structurii tetraciclinelor au fost întreprinse numeroase studii de către mai multe echipe de cercetători, studii care au condus la rezolvarea acestei probleme.

Lămurirea structurii tetraciclinelor s-a făcut și în acest caz, prin corelarea rezultatelor obținute în urma a numeroase determinări chimice, fizice, fizico-chimice etc. În general, în elucidarea unei probleme atât de complexe, se parcurg o serie de etape începând cu studiul proprietăților fizice și chimice generale, determinarea cantitativă elementară, analiza funcțională, comportarea moleculei în mediu alcalin, în mediu acid, în mediu oxidant etc. Se face, de asemenea, apel la studiul spectrelor U.V., I.R., R.M.N. etc., atât pentru molecula în ansamblu cât și pentru produșii rezultați prin ruperea acesteia, atunci când este supusă acțiunii diverșilor reactanți.

Datorită comportării variate a celor trei tetracicline în prezența diverșilor reactanți, studiile pentru dovedirea structurilor au urmat căi diferite și de aceea vor fi prezentate separat.

2.2.1.4.4.1. 5-Hidroxitetraciclina. Primele cercetări de bază pentru cunoașterea moleculei tetraciclinelor au fost efectuate asupra 5-hidroxitetraciclinei sau teramicinei [36], [37], [38], deși 7-clortetraciclina a fost izolată înaintea acesteia.

Teramicina este o substanță cristalină cu caracter amfoter, cu formula brută $C_{22}H_{24}O_9N_2$.

Studiul spectrelor U.V. și I.R. ale 5-hidroxitetraciclinei demonstrează absența din structura sa a unor funcțiuni simple, neconjugate ca: aldehydă, carboxil, ester, lactonă etc.

Analiza funcțională a 5-hidroxitetraciclinei a pus în evidență existența următoarelor grupări funcționale: două grupări acide, evidențiate prin titrarea clorhidratului în soluție apoasă și prin formarea unui

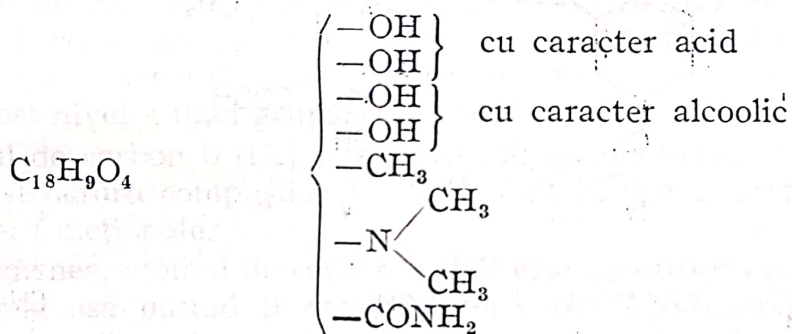
dimetilderivat, cu diazometan. Datorită faptului că studiul spectrelor demonstrează absența grupărilor carboxil libere din structura 5-hidroxitetraciclinei este de presupus că aceste grupări acide se găsesc sub forma a două grupări hidroxil cu caracter enolic sau fenolic, reacția pozitivă cu clorura de fier (III), precum și valorile pKa-urilor pledează pentru această ipoteză. Două grupări hidroxil alcoolice, dovedite prin formarea unui diacetil derivat.

O grupare metil determinată prin metoda Kuhn-Roth.

Un grup dimetilamino evidențiat de eliberarea unui mol de dimetilamină pentru un mol de hidroxitetraciclina, la tratare cu alcalii în condiții blânde.

O grupare carboxamido, întrucât sub acțiunea alcaliilor se eliberează amoniac, iar prin tratare cu clorura acidului benzensulfonic în piridină se obține un nitril, caracterizat chimic și spectral.

Din aceste date se poate schematiza formula hidroxitetraciclinei astfel:



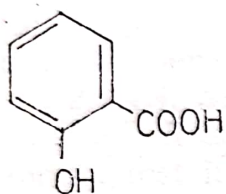
Era necesar în continuare să se stabilească structura de bază, poziția grupărilor funcționale pe această structură și forma sub care se găsesc cei patru atomi de oxigen neevidențiați prin analiză funcțională. Aceste probleme au fost rezolvate prin studiul comportării 5-hidroxitetraciclinei în mediu alcalin și acid, în mediu reductiv și la distilare cu pulvere de zinc.

Prin distilare cu zinc se obține o hidrocarbură tetraciclinică, naftacenul, de unde se poate deduce că molecula hidroxitetraciclinei este constituită pe un schelet tetraciclic.

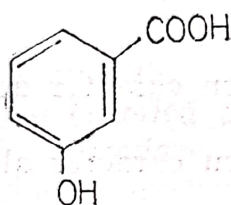
2.2.1.4.4.1.1. Degradarea în mediu alcalin. Prin fuziune alcalină, între alte produse, considerate de mai mică importanță, ca acizii succinic și acetic, se obține acidul salicilic (III) și acidul m-hidroxibenzoic (IV).

În condiții mai blânde de reacție, la încălzire cu o soluție de hidroxid de sodiu 20%, se obține ca produs principal o substanță cu caracter acid, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6$ denumită acid terașinoic (V), a cărei structură a fost stabilită prin determinări chimice și fizice și a fost verificată prin sinteză totală. Alături de acest produs, se obține, în cantitate foarte mică, și o altă componentă acidă, $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$, care a fost denumită acid izodecarboxiteracinoic (VI), a cărei structură a fost de asemenea confirmată prin sinteză totală.

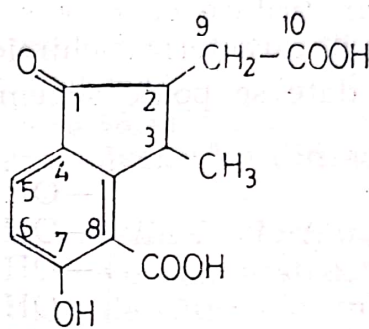
Schimbând condițiile de reacție, prin efectuarea degradării alcaline în prezența zincului — degradare reductivă —, se obține o substanță, conținând o grupare lactonă și anume 7-hidroxi-3-metilftalida (VII), precum și un alt compus, cu formula brută $C_{12}H_{12}O_3$, care a fost denumit teranaftol (VIII). Structura naftalenică a acestuia și legarea radicalului metil în poziția α a fost dovedită prin distilare cu pulvere de zinc când se obține α -metilnaftalen, iar poziția peri a celor două grupe fenolice a fost dovedită de creșterea acidității soluțiilor de acid boric, prin formare de complecși, și prin măsurarea absorbției în U.V. De asemenea, prin oxidare formează acidul teranaftoic.



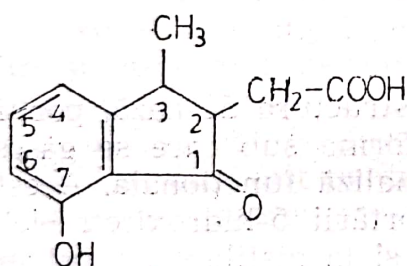
III



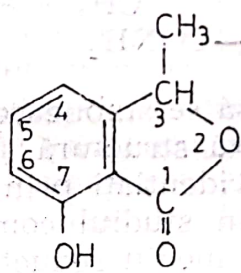
IV



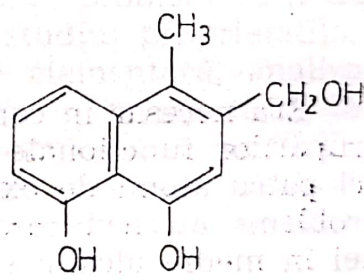
V



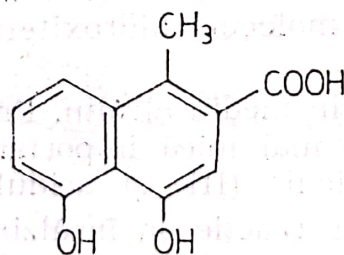
VI



VII



VIII

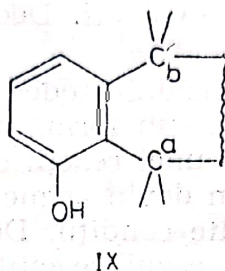


ACID TERANAFTOIC

Din examinarea structurii compuşilor obținuți în reacția de degradare alcalină se pot desprinde următoarele concluzii privind structura hidroxitetraciclinei:

Existența unui nucleu benzenic prezent în toate fracțiunile de degradare (III—VIII), pe care se găsește grefat un hidroxil fenolic, confirmat de altfel și de analiza funcțională.

Legătura între gruparea hidroxibenzen și restul moleculei se realizează prin atomii de carbon din poziția orto și meta față de gruparea hidroxil, ceea ce conduce la formula parțială (IX).

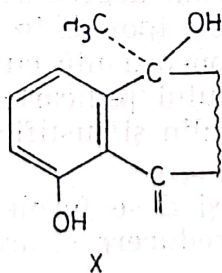


Atomul de carbon a (IX) este legat de oxigen sub forma unei grupări carboxil reale sau potențiale. Întrucât această ipoteză este infirmată de analiza spectrelor I.R. și de analiza funcțională este probabilă existența la acest nivel a unei grupări carbonil.

Atomul de carbon b (IX) este substituit cu un radical metil așa cum reiese din structura compușilor V—VIII, fapt în concordanță cu rezultatele analizei funcționale.

De asemenea, atomul de carbon b (IX) este substituit cu o grupare hidroxil, numai așa putînd fi explicată formarea 7-hidroxi-3-metilftalidei (VII) într-un mediu reductiv. De altfel, ușurința cu care hidroxitetraciclina se deshidratează, atunci cînd este supusă acțiunii acizilor, cu formare de anhidroderivați, dovedește existența unui grup alcoolic terțiar, aflat în poziția 6 față de un nucleu benzenic.

Toate aceste concluzii duc la formula parțială (X):



Pe baza asemănărilor de structură a compușilor de degradare în mediu alcalin s-a emis presupunerea conform căreia toți aceștia provin din aceeași fracțiune a moleculei 5-hidroxitetraciclinei. Acest lucru este valabil chiar și pentru acidul teracinoic (V) și izodecarboxiteracinoic (VI), ambii conținînd un ciclu pentagonal, cu o grupare cetonă, neîntîlnit la alți compuși de degradare.

Formarea acestora este consecința unei reacții complexe în urma căreia rezultă un ciclu pentagonal. Această presupunere se bazează pe următoarele:

Studiul spectrelor 5-hidroxitetracilinei nu evidențiază prezența unui ciclu pentagonal, conținând în ciclu o grupare cetonă.

Atomul de carbon, de care este legat radicalul metil, este saturat și nu are oxigen în acizii V și VI, ceea ce vine în contradicție cu formarea, în mediu reductiv, a ftalidei, VII. Deci oxigenul a fost eliminat în reacțiile de degradare.

Acidul teracinoic (V) și acidul izodecarboxiteracinoic (VI) se obțin în urma reacției de degradare, sub formă de produși racemici. Este știut că aceștia se obțin fie în urma unei reacții chimice obișnuite, în care unul sau mai mulți atomi de carbon devin asimetrici, fie prin racemizarea izomerilor optic activi, în anumite condiții. De aceea, pentru a explica formarea produșilor racemici în cazul reacțiilor de degradare ale hidroxitetracilinei, trebuie admisă una din următoarele două posibilități: a) cei doi atomi de carbon asimetrici prezenți în structura acizilor V și VI sînt neasimetrici în hidroxitetracilină devenind asimetrici în urma reacției de degradare și b) cei doi atomi de carbon sînt asimetrici în hidroxitetracilină, care fiind un produs natural ar trebui să fie sub forma unuia din izomerii optici. Înseamnă că, în cursul procesului de degradare, are loc racemizarea. Aceasta însă este posibilă numai în cazul izomerului optic dependent de atomul de carbon din poziția 2 (V, VI), care are printre substituenți un atom de hidrogen și o grupare cetonă activă. În cazul izomerului optic, dependent de atomul de carbon din poziția 3 (V, VI), la care racemizarea nu este posibilă, pentru formarea racemicului, este necesar să admitem că acest atom de carbon a fost, cel puțin într-un anumit stadiu al reacției, neasimetric, devenind ulterior asimetric.

Indiferent de modul de formare al produșilor racemici (V, VI), acesta presupune, conform celor expuse mai sus, un șir de reacții chimice complexe, fapt demonstrat și de celelalte două argumente expuse anterior.

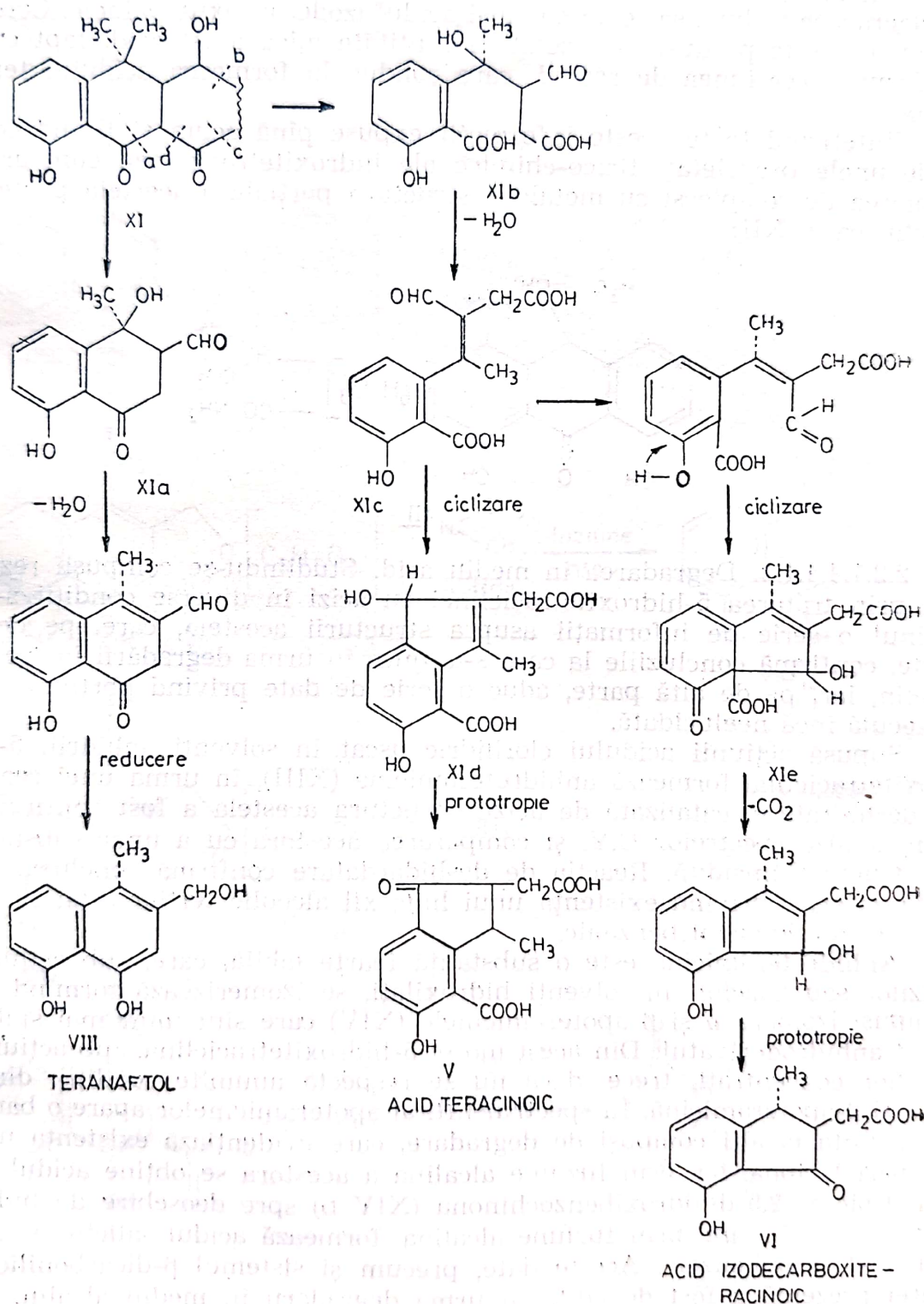
Din datele obținute în urma degradării hidroxitetracilinei în mediu alcalin au fost făcute numeroase ipoteze în legătură cu structura parțială a acesteia. Structura XI, în concordanță cu rezultatele analizei spectrale, explică, prin existența sistemului β -dicarbonilic, stabilitatea mică a hidroxitetracilinei în mediu alcalin și justifică formarea compușilor de degradare III—VII.

Astfel, prin rupere în b și d se formează intermediarul XI a, care, prin deshidratare urmată de reducere și aromatizare conduce la teranaf-tol (VIII).

Ruperea în a, b și c are ca rezultat formarea intermediarului XI b, din care, prin deshidratare, se formează compusul nesaturat XI c. Acesta se ciclizează formînd acidul (1,5-dihidroxi-3-metil-4-carboxi-inden-2-il)-acetic (XI d), care trece, printr-un proces de prototropie, favorizat de mediu alcalin, în acidul teracinoic (V).

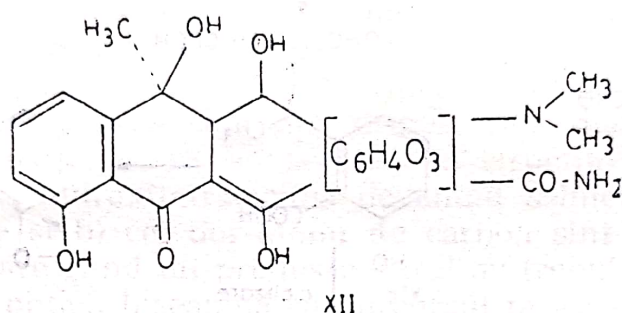
Ciclizarea intermediarului XI c poate avea loc însă și în alt mod, rezultînd acidul XI e, care, prin decarboxilare și printr-un proces de pro-

totropie asemănător, trece în acidul izodecarboxiteracinoic (VI). Se poate observa că atât acidul teracinoic cât și acidul izodecarboxiteracinoic sînt derivați ai indanonei.



Este necesar să precizăm că inițial din produsele de degradare ale 5-hidroxitetraciclinei în soluție de hidroxid de sodiu 20%, a fost izolat numai acidul teracinoic. Ținând seama de modul de formare al acestuia, conform reacțiilor amintite, a fost emisă ipoteza după care în produsele de degradare trebuie să se găsească și acidul izodecarboxiteracinoic. Cercetându-se aceste produse s-a izolat în cantitate mică acest acid, fapt care confirmă succesiunea de reacții, care conduc la formarea acidului teracinoic.

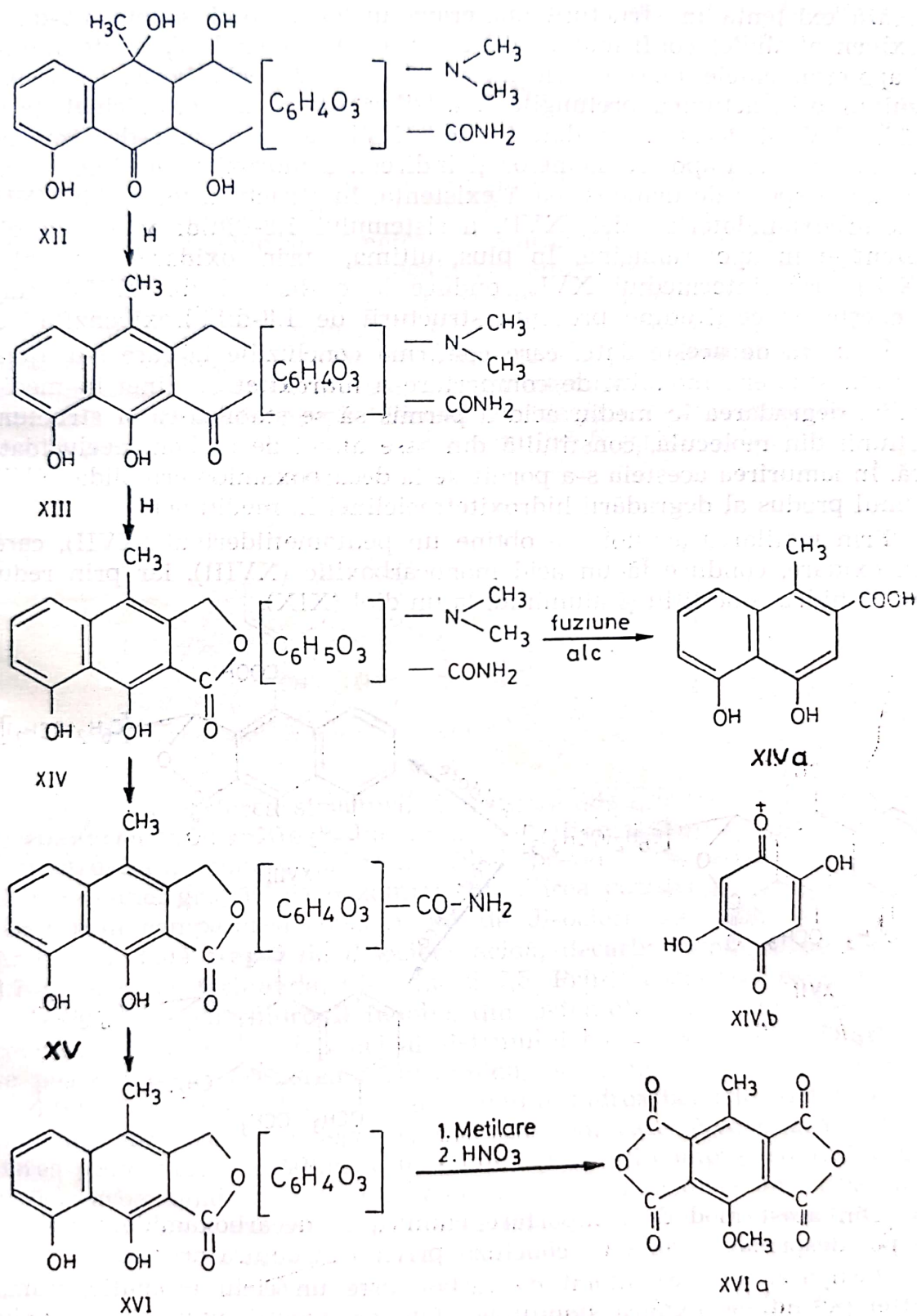
Sintetizând toate aceste informații expuse pînă acum și ținînd cont și de unele proprietăți fizico-chimice ale hidroxitetraciclinei, cum ar fi formarea de complecși cu metalele, structura parțială a acesteia poate fi redată ca în XII:



2.2.1.4.4.1.2. Degradarea în mediu acid. Studiindu-se compuşii rezultați prin tratarea 5-hidroxitetraciclinei cu acizi în diverse condiții s-au obținut o serie de informații asupra structurii acesteia, care, pe de o parte, confirmă concluziile la care s-a ajuns în urma degradării în mediu alcalin, iar, pe de altă parte, aduc o serie de date privind porțiunea de moleculă încă neelucidată.

Supusă acțiunii acidului clorhidric uscat în solvenți anhidrii, 5-hidroxitetraciclina formează anhidroteramicina (XIII), în urma unei reacții de deshidratare, catalizată de acizi. Structura acesteia a fost confirmată prin analiza spectrelor U.V. și compararea acestora cu a unor substanțe cu structură înrudită. Reacția de deshidratare confirmă concluzia dedusă anterior privind existența unui hidroxil alcoolic terțiar aflat în poziția α față de ciclul benzenic.

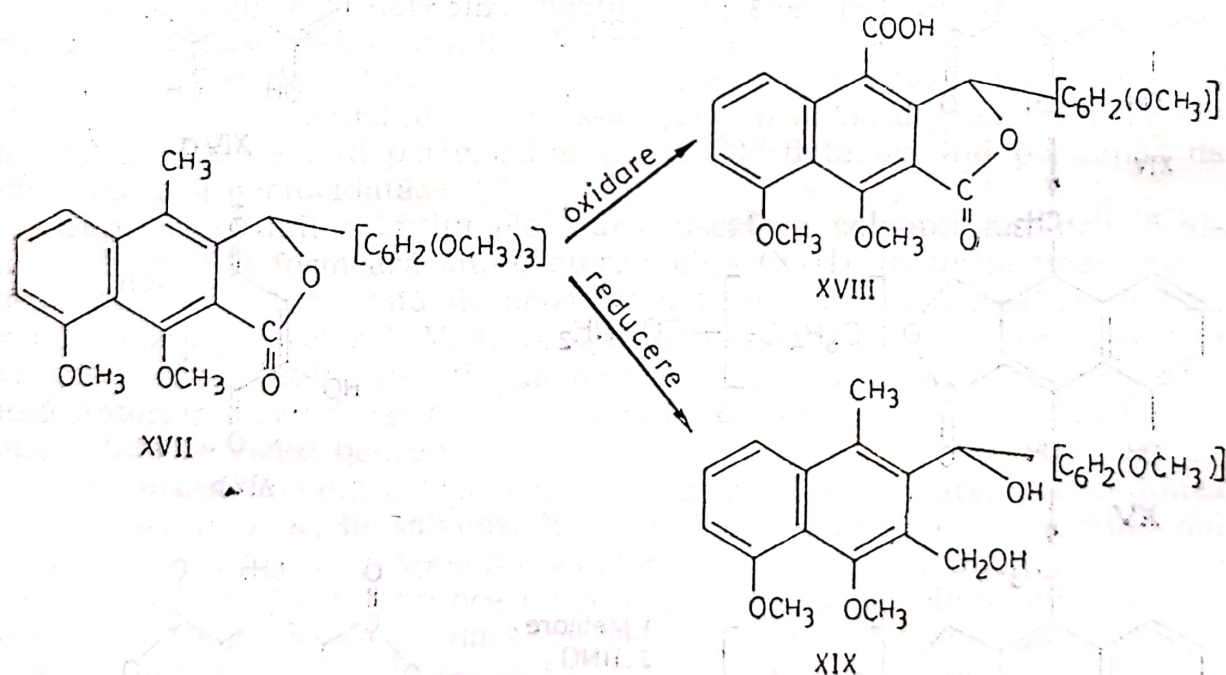
Anhidroteramicina este o substanță foarte labilă, care, sub acțiunea acizilor sau bazelor, în solvenți hidroxilați, se izomerizează formînd doi compuşii izomeri, α și β apoteramicinele (XIV) care sînt mult mai stabile decît anhidroderivatul. Din acest motiv 5-hidroxitetraciclina, sub acțiunea acizilor concentrați, trece, dacă nu se respectă anumite condiții, direct în α și β -apoteramicină. În spectrul I.R. al apoteramicinelor apare o bandă neînîltnită la alți compuşii de degradare, care evidențiază existența unei grupări lactonă, iar prin fuziune alcalină a acestora se obține acidul teranaftoic și 2,5-dihidroxibenzochinona (XIV b) spre deosebire de hidroxitetraciclina, care, prin fuziune alcalină, formează acidul salicilic și acidul m-hidroxibenzoic. Aceste date, precum și sistemul β -dicarbonilic, a cărei prezență a fost dovedită în urma degradării în mediu alcalin, su-



gerează existența în structura apoteramicinelor a unui sistem 1,8-dihidroxibenzofthalidic, confirmat și de analiza spectrelor U.V. și de faptul că apoteramicinele măresc aciditatea soluțiilor de acid boric. Compuși rezultați prin acțiunea prelungită a acizilor asupra apoteramicinei, terinolida (XV) și decarboxamidoterinolida (XVI), aduc o serie de lămuriri privind structura apoteramicinelor și indirect, a hidroxitetraciclinei. Toate studiile spectrale demonstrează existența, în structura terinolidei (XV) și decarboxamidoterinolidei (XVI), a sistemului 1,8-dihidroxibenzofthalidic prezent și în apoteramicină. În plus, ultima, prin oxidare puternică (HNO_3), prin intermediul XVI, conduce la o dianhidridă (XVIIa), care dovedește cu certitudine prezența structurii de 1,8-dihidroxibenzofthalidă.

În afară de aceste date, care confirmă concluziile la care s-a ajuns în urma studierii modului de comportare a hidroxitetraciclinei în mediu alcalin, degradarea în mediu acid a permis să se stabilească și structura porțiunii din moleculă, constituită din șase atomi de carbon, neelucidată încă. În lămurirea acesteia s-a pornit de la decarboxamidoterinolida (XVI), ultimul produs al degradării hidroxitetraciclinei în mediu acid.

Prin metilarea acesteia se obține un pentametilderivat (XVII), care, prin oxidare, conduce la un acid monocarboxilic (XVIII), iar prin reducere cu hidrură de litu și aluminiu, la un diol (XIX).

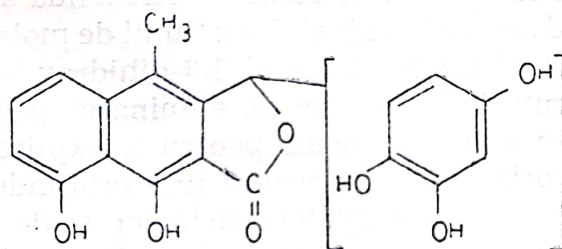


Din acest mod de comportare chimică al decarboxamidoterinolidei, se pot desprinde o serie de concluzii privind structura acesteia:

Gruparea de șase atomi de carbon este un ciclu aromatic, numai astfel putându-se explica stabilitatea față de agenții oxidanți sau reducători.

Existența a cinci grupări hidroxil fenolice, întrucît se formează un derivat pentametilat (XVII). Dealtfel, aceste grupări sînt evidențiate și de formarea unui pentaacetilderivat și a unui pentatoluensulfonilderivat.

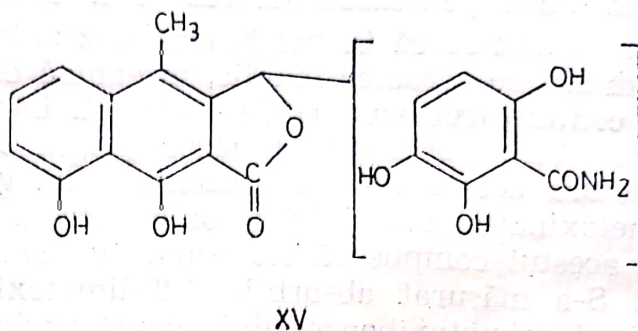
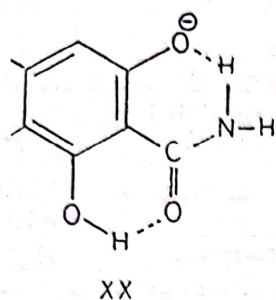
Cunoscîndu-se că în porțiunea benzftalidică sînt prezente două grupări hidroxil cu caracter fenolic, înseamnă că gruparea de șase atomi de carbon conține trei grupări de acest fel. Lămurirea poziției acestor grupări a fost făcută prin studiul absorbției, în U.V., a diolului obținut (XIX). În structura acestuia fiind prezente două grupări cromofore, sistemul 1,8-dimetoxinaftalenic și trimetoxibenzenul, este normal ca absorbția în U.V. a acestui compus să fie egală cu suma absorbțiilor celor doi cromofori. S-a măsurat absorbția 1,8-dimetoxinaftalenului și a celor trei izomeri ai trimetoxibenzenului, constatîndu-se că valori apropiate de absorbția dicarboxiterinolidei se obțin numai prin însumarea absorbției cromoforului naftalenic cu ale 1,2,4-trimetoxibenzenului. Se desprinde concluzia că cele trei grupe hidroxil din decarboxamidoterinolidă se găsesc în pozițiile 1,2,4, formula acesteia putînd fi scrisă astfel:



XVI

După cunoașterea structurii decarboxamidoterinolidei se poate trece la stabilirea formulei terinolidei, cunoscut fiind faptul că ambele au aceeași structură, singura diferență fiind prezența, la aceasta din urmă, numai a unei grupări carboxamidă. Stabilirea poziției acestei grupări s-a făcut prin compararea constantelor de disociere ale celor doi compuși. Ambii au două trepte de disociere acidă, decarboxamidoterinolida, pKa 4,7 și 10,2, iar terinolida, pKa 4,6 și 7,5. Prima constantă este atribuită celor două grupări hidroxil fenolic, din sistemul benzftalidic, iar a doua constantă, hidroxililor fenolici ai sistemului trihidroxibenzoic. După cum se poate observa gruparea carboxamidă, prezentă în terinolidă, mărește aciditatea hidroxililor fenolici ai grupului hidroxibenzoic, datorită, fără îndoială, formării unor legături de hidrogen, care favorizează desprinderea protonului. Acest fapt este evident și la alți compuși conținînd gruparea carboxamido și gruparea fenol. Întrucît în cazul o-hidroxibenzamidei se constată o variație a pKa-ului față de fenol de 1,0, pentru a explica variația pKa de 2,7 în cazul terinolidei față de decarboxiterinolidei, este absolut necesar să se admită că gruparea carboxamidă se găsește plasată între doi hidroxili fenolici, această structură (XX) fiind favorabilă apariției unor legături de hidrogen puternice. Constatarea că 2,4,6-trihidroxi-

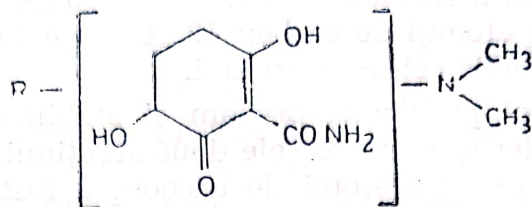
benzamidă are $pK_a=8,2$ arată cu certitudine poziția ocupată de gruparea carboxamidă în structura terinolidei (XV).



Toate aceste date privind structura decarboxamidoterinolidei și terinolidei sînt foarte valoroase pentru elucidarea structurii apoteramicinelor. Așa cum s-a dovedit prin analiza spectrală, diferența între compușii *apo* și următorii compuși ai degradării acide — terinolida și decarboxamidoterinolida — rezidă în deosebiri la nivelul porțiunii de moleculă constituită din șase atomi de carbon și nu în sistemul 1,8-dihidroxibenzftalidic, prezent la toți acești trei compuși. De asemenea, eliminarea grupării dimetilamino din apoteramicine nu este suficientă pentru a explica trecerea acestora în terinolidă, fiind vorba de transformări mai profunde. Ținînd seama de o serie de însușiri chimice ale apoteramicinelor și de faptul că prin fuziune alcalină acestea formează și 2,5-dihidroxibenzochinonă (XIV b), se poate deduce că gruparea de șase atomi de carbon este un ciclu alcanic la compușii *apo* și în nici un caz un ciclu aromatic ca în terinolidă și decarboxamidoterinolidă. Aceasta înseamnă că în cazul transformării apoteramicinelor în terinolidă, pe lângă eliminarea grupării dimetilamino, are loc și aromatizarea ciclului de șase atomi de carbon. Odată precizat acest fapt era necesar să se stabilească natura și poziția diferitelor grupări pe acest ciclu saturat.

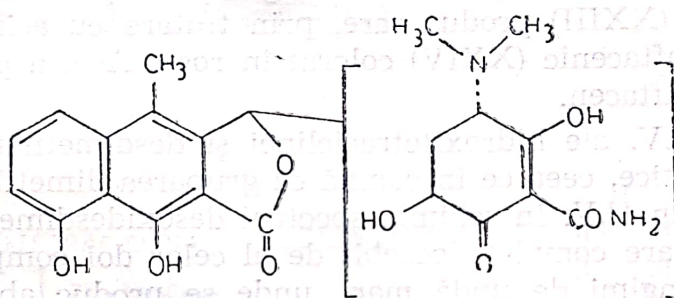
Apoteramicinele au trei trepte de disociere (izomerul α/pK_a 4,0; 5,1 și 8,4, iar izomerul β/pK_a 3,65; 5,2 și 7,8) din care una este atribuită grupei dimetilamino, iar alta grupelor fenolice din sistemul benzftalidic. Cea de a treia treaptă de disociere trebuie să fie atribuită unei grupe enol, prezentă pe ciclul de șase atomi de carbon. Pentru acest motiv trebuie să se admită că cel puțin doi atomi de oxigen, din fracțiunea conținînd șase atomi de carbon, se găsesc sub forma a cel puțin două grupe cetonă, dispuse în poziție α sau β , pentru că numai o astfel de structură favorizează stabilitatea formei enol. Dintr-o serie de considerente de ordin chimic s-a stabilit că aceste două grupări carbonil se găsesc în poziția β . Faptele de mai sus conduc în mod logic la concluzia că al treilea atom de oxigen trebuie să se găsească sub formă de hidroxil alcoolic. Ținînd seama de structura grupei de șase atomi de carbon în terinolidă și decarboxamidoterinolidă și pe baza datelor expuse

mai sus, structura grupei de șase atomi de carbon din opotermicine poate fi redată conform formulei (XXI).



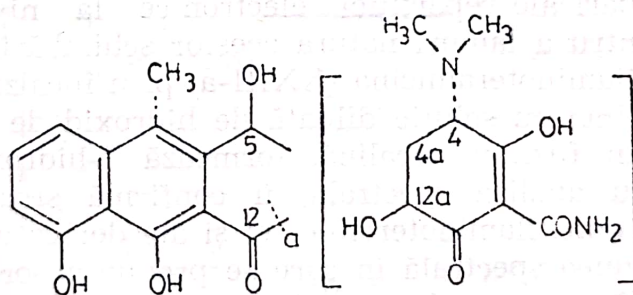
XXI

Faptul că prin fuziunea alcalină a apoteramicinelor se obține 2,5-dihidroxibenzochinona, impune ca gruparea dimetilamino să fie legată la carbonul alăturat grupării enol, astfel că structura apoteramicinelor este:

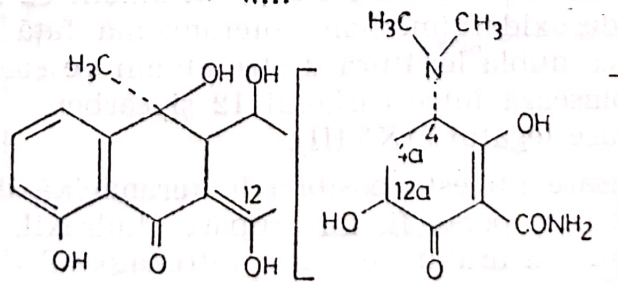


XIV

De la această structură se poate deduce formula anhidroteramicinei (XIII) și teramicinei (XXVI).



XIII



XXVI

Izomerizarea rapidă și cu mare ușurință a anhidroteramicinei în apoteramicine prin rupere în a (XIII) demonstrează că gruparea carbonil din 12 este cuprinsă într-un sistem β -dicarbonilic real sau potențial. Aceasta înseamnă că atomul de carbon 12 se leagă fie de atomul de carbon din poziția 12a fie de cel din poziția 4.

Lămurirea acestei probleme, precum și stabilirea modului în care se realizează a doua legătură între cele două fracțiuni de moleculă (dintre carbonul 5 și ciclul de șase atomi de carbon) a fost realizată prin studiul produselor de degradare în mediu reductiv.

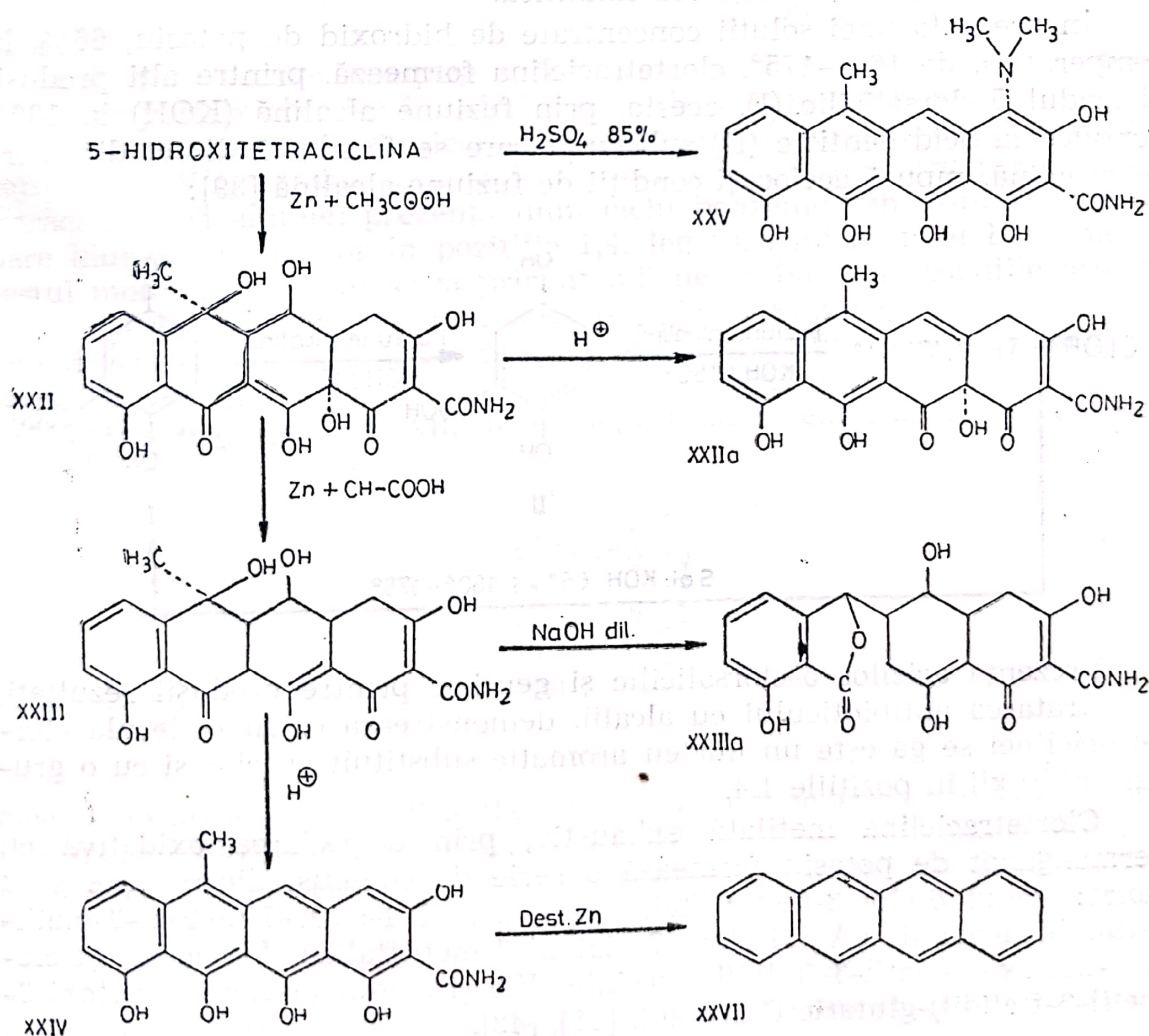
2.2.1.4.4.1.3. Degradarea reductivă. Prin tratarea 5-hidroxitetraciclinei cu acid acetic și zinc în condiții blinde se obține desdimetilaminoteramicina (XXII) produs care prin tratare cu acizi în solvenți anhidri formează un anhidroderivat (XXII-a) întocmai ca și teramicina. În prezența acelorași reactivi și în condiții mai energice se obține desoxidesdimetilaminoteramicina (XXIII) produs care, prin tratare cu acizi tari, conduce la un derivat naftacenic (XXIV) colorat în roșu. Acesta prin distilare cu zinc formează naftacen.

Spectrele U.V. ale hidroxitetraciclinei și desdimetilaminoteramicinei (XXII) sînt identice, ceea ce înseamnă că gruparea dimetilamino nu afectează absorbția în U.V. În schimb, spectrul desoxidesdimetilaminoteramicinei (XXIII) apare complet deosebit de al celor doi compuși precedenți, în special la lungimi de undă mari, unde se produc absorbții date de sistemul β -dicarbonilic. Întrucît prezența acestui sistem în structura desoxidesdimetilaminoteramicinei (XXIII) este dovedită de o serie de reacții chimice, înseamnă că modificarea absorbției la acest compus se datorează unor schimbări ale repartiției electronice la nivelul sistemului β -dicarbonilic. Pentru a lămuri natura acestor schimbări, a fost obținută izodesoxidesdimetilaminoteramicina (XXIII-a) prin încălzirea desoxidesdimetilaminoteramicinei cu soluție diluată de hidroxid de sodiu. Derivatul izo (XXIII-a), prin fuziune alcalină, formează 7-hidroxi-3-metilftalida, care, împreună cu analiza spectrală, îi confirmă structura. Spectrele U.V. ale desoxidesdimetilaminoteramicinei și ale derivatului izo sînt asemănătoare în regiunea spectrală în care se produc absorbții date de sistemul β -dicarbonilic, ceea ce înseamnă că acesta este asemănător în cei doi compuși. Pe baza acestor date s-a putut stabili că modificările spectrale apărute la desoxidesdimetilaminoteramicină față de teramicină se datoresc faptului că dubla legătură dintre atomii de carbon 11a și 12 din teramicină se deplasează între carbonii 12 și carbonul din ciclul de șase atomi cu care se face legătură (XXIII).

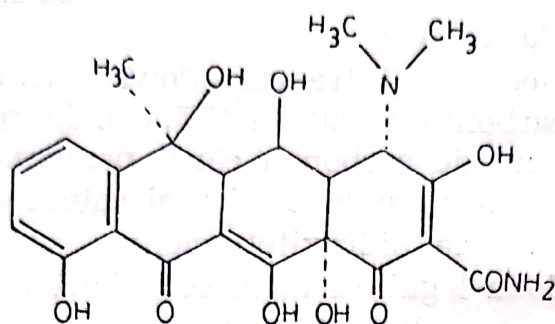
Această deplasare nu este posibilă în teramicină datorită existenței unui grup blocant care poate fi, fie gruparea hidroxil, fie dimetilamino, pentru că, așa cum s-a arătat, legătura între atomul de carbon din poziția 12 se realizează fie cu carbonul din poziția 12a sau din 4 (structura XXVI). Întrucît această deplasare nu este posibilă la desdimetilami-

noteramicină la care gruparea dimetilamino nu mai este prezentă, dar ea devine posibilă după îndepărtarea oxigenului din poziția 12a, se poate deduce logic că una din legăturile dintre cele două fracțiuni se realizează între carbonii 12 și 12a (XXVI).

Cea de a doua legătură între cele două fracțiuni se poate realiza între carbonul 5 și carbonul 4 sau 4a (XXVI). În primul caz ar rezulta un ciclu de șapte atomi de carbon a cărui prezență nu poate fi acceptată dintr-o serie de considerente sterice și este contrazisă de formarea naftacenului prin distilarea hidroxitetraciclinei cu pulbere de zinc. În concluzie, cea de a doua legătură între cele două fracțiuni ale moleculei 5-hidroxitetraciclinei se realizează între atomii de carbon din pozițiile 5 și 4a. Acest fapt este confirmat și de formarea terarubreinei (XXV) prin tratarea hidroxitetraciclinei cu acid sulfuric 85% precum și prin formarea compusului roșu cu structură naftacenică (XXIV) prin deshidratarea desoxidesdimetilaminoteramicinei.



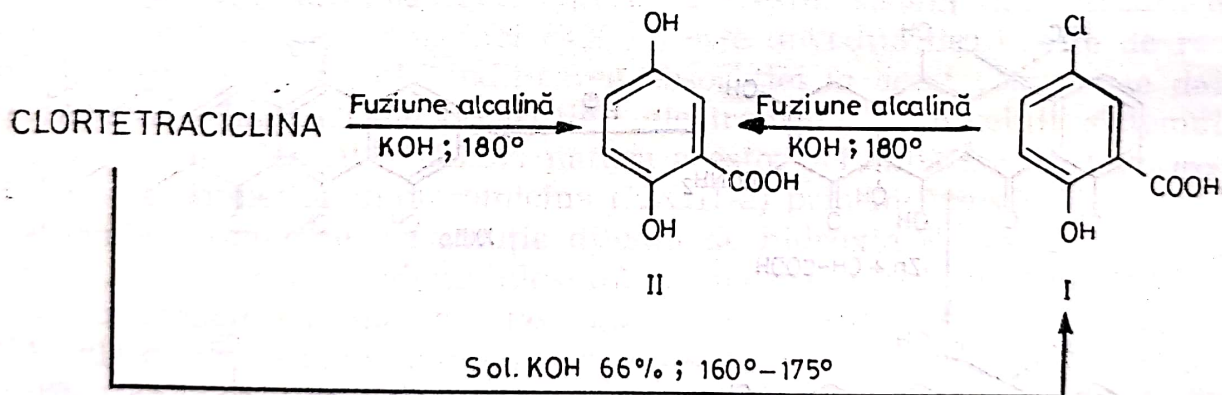
Toate aceste determinări au condus la următoarea structură a 5-hidroxitetraciclinei:



confirmată ulterior și prin sinteză parțială.

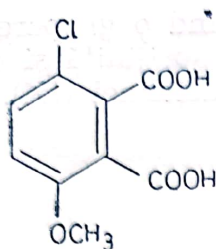
2.2.1.4.4.2. 7-Clortetraciclina. Structura 7-clortetraciclinei a fost demonstrată printr-o serie de reacții chimice folosindu-se în special descompunerea în prezența alcaliilor, oxidarea în mediu alcalin, deshidratarea în mediu acid și reducerea catalitică.

În prezența unei soluții concentrate de hidroxid de potasiu, 66%, la temperatura de 160—175°, clortetraciclina formează, printre alți produși, și acidul 5-clorsalicilic (I), acesta, prin fuziune alcalină (KOH) la 180°, conduce la acid gentizic (II) substanță care se formează direct din clortetraciclina, supusă aceluiași condiții de fuziune alcalină [39]:

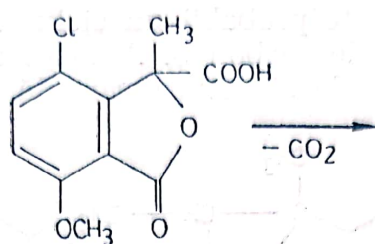


Prezența acizilor 5-clorsalicilic și gentizic printre produșii rezultați, prin tratarea antibioticului cu alcalii, demonstrează că în molecula clortetraciclinei se găsește un nucleu aromatic substituit cu clor și cu o grupare hidroxil în pozițiile 1,4.

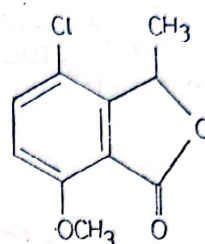
Clortetraciclina metilată exhaustiv, prin degradarea oxidativă cu permanganat de potasiu formează o serie de compuși dintre care s-au izolat: acidul 6-clor-3-metoxiftalic (III); acidul 4-cloro-7-metoxi-3-metil-3-ftalidilcarboxilic (IV); 4-cloro-7-metoxi-3-metilftalida (V); acidul (4 cloro-7-metoxi-3-metil-3-ftalidil)-succinic (VI) și acidul (4-cloro-7-metoxi-3-metil-3-ftalidil)-glutaric (VII) [40], [41], [42].



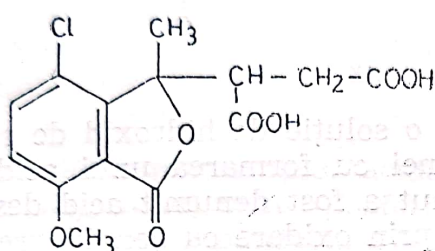
III



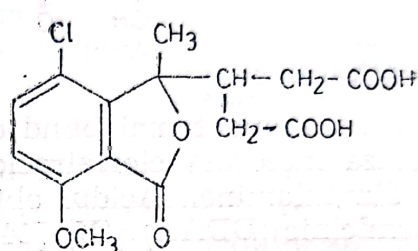
IV



V



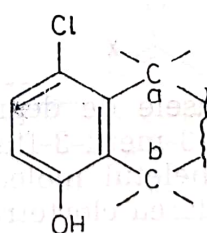
VI



VII

Structura acestor compuși a fost confirmată prin determinări spectrale, comportare chimică în diferite condiții și sinteză totală.

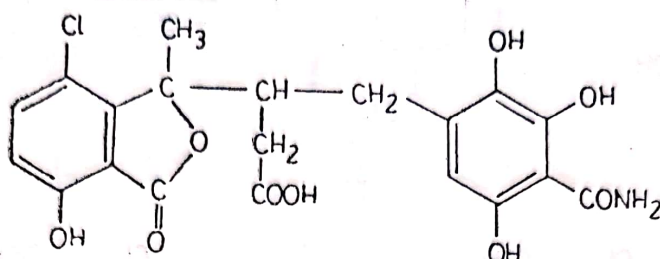
Prođuși rezultați prin degradare alcalină (I, II) și prin degradare oxidativă (III, VII) conduc la o serie de concluzii privind structura 7-clorotetraciclinei și anume: prezența unui ciclu benzenic substituit cu o grupare hidroxil și cu clor în pozițiile 1,4, legătura între ciclul benzenic și restul moleculei se realizează prin atomii de carbon din pozițiile orto și meta față de gruparea hidroxil, conducând la structura parțială VIII; atomul de carbon a (VIII) are ca substituent un radical metil, prezent la compușii IV, V, VI, VII; alături de grupa metil, carbonul are ca substituent și o grupă hidroxil, altfel neputându-se explica formarea com-



VIII

pușilor cu structura ftalidică (IV—VII); atomul de carbon b (VIII) conține oxigen sub formă de grupare carboxil reală sau potențială. Întrucât și în cazul clortetraciclinei, analiza spectrală și funcțională nu a pus în evidență grupări carboxil libere, înseamnă că, la acest nivel, este prezentă o grupare carbonil, numai astfel putându-se explica formarea compușilor (IV—VII) cu structură ftalidică; acizii succinic și glutaric substituiți (VI—VII) dau indicații asupra celui de al treilea ciclu din structura

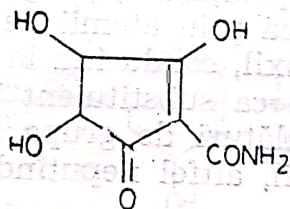
clortetraciclina, care este probabil un ciclu saturat, avînd o grupare cetonă, aflată la atomul de carbon b. Această concluzie, sprijinită și de o serie de reacții, conduc la structura parțială a clortetraciclina (IX).



IX

Un tratament mai blînd cu o soluție de hidroxid de sodiu 20%, degradează molecula clortetraciclina cu formarea unui acid, $C_{20}H_{18}O_9NCl$ și a dimetilaminei. Acidul obținut a fost denumit acid desdimetilamino-aureomicinic (DDAA) (IX) [44]; prin oxidare cu aer, în prezența hidroxidului de sodiu 4%, acesta se transformă într-un acid (VII) și o fracțiune cu caracter acid $C_6H_7O_5N$.

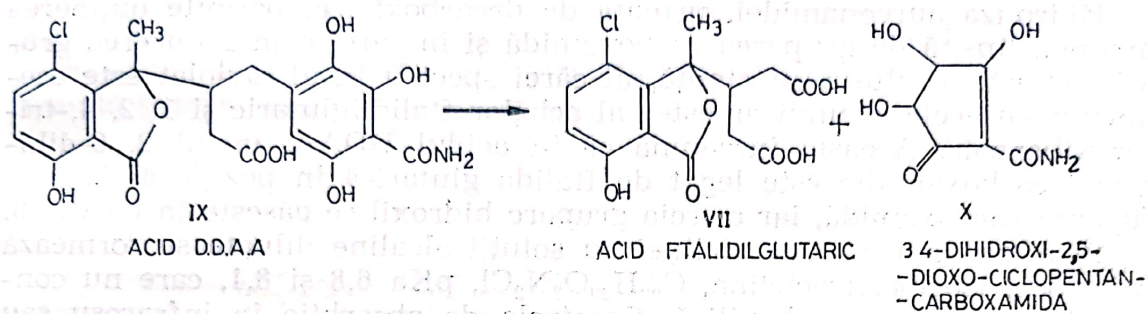
Această fracțiune, care nu are în constituția sa gruparea carboxilică, este o cetonă și formează un triacetat, dovadă a prezenței și a trei grupări hidroxil. Toate datele analitice, proprietățile fizico-chimice și analiza spectrelor de absorbție în ultraviolet a acestei fracțiuni, cît și a unor derivați rezultați, demonstrează că această fracțiune corespunde 3,4-dihidroxi-2,5-dioxociclopentacarboxamidei, (X).



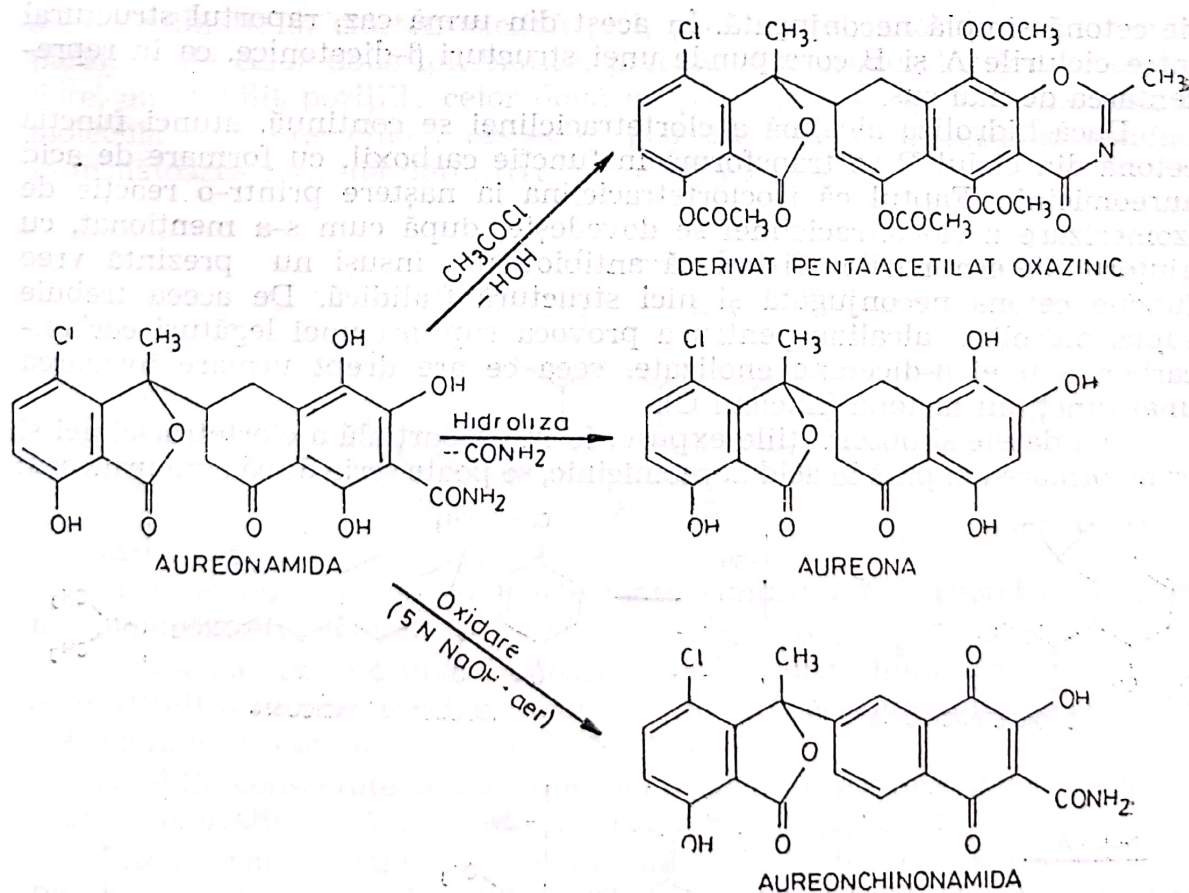
X

Deoarece amîndoua produsele de degradare oxidativă ale antibioticului, acidul (4-clor-7-hidroxi-3-metil-3-ftalidil)-glutaric (VII) și compusul X alcătuiesc împreună scheletul moleculei acidului DDAA, este, de asemenea, de înțeles că degradarea clortetraciclina trebuie să conducă la aceiași doi compuși de degradare, menționați mai sus, și la dimetilamină. Aceasta înseamnă, că atît acidul DDAA, cît și produsul său de metilare, au o structură ftalidică. Compararea curbelor de absorbție în ultraviolet ale acizilor DDAA și β -(4-clor-7-hidroxi-3-metil-3-ftalidil)-glutaric (VII), ultimul derivat rezultat din degradarea acidului DDAA, arată prezența unei grupări acid 2,6-dihidroxi benzoic. Însă, datele analitice și cele spectrale indică prezența a încă unei grupări hidroxil și deci acest rest hidroxibenzamidic este legat de acidul β -(4-clor-7-hidroxi-3-metil-3-ftalidil)-butiric, ceea ce înseamnă că, în timpul degradării oxidative în mediu alcalin, atît a acidului DDAA, cît și a clortetra-

ciclului, fracțiunea $C_6H_7O_5N$ se formează prin îngustare de ciclu. În acest sens, acidului DDAA i se poate atribui formula următoare, care explică și degradarea sa:



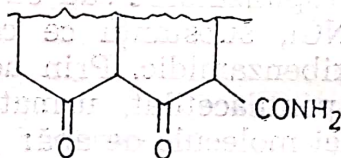
Stabilirea poziției substituenților acidului DDAA pe inelul trihidroxibenzamidic s-a determinat prin transformarea acestui acid, prin deshidratare, la temperatură corespunzătoare sau cu ajutorul acidului sulfuric, în aureonamidă, $C_{20}H_{16}O_8NCl$, substanță ce conține o grupare cetonă, legată de nucleul trihidroxibenzamidic. Prin acetilarea aureonamidei, se formează un intermediar pentaacetilat, urmat de formarea unui ciclu oxazinic, prin pierderea unei molecule de apă:



De asemenea, oxidarea aureonamidei cu aer, în mediu alcalin, conduce la chinona respectivă, aureonchinonamida, în molecula căreia s-a pus în evidență, pe cale spectrală, prezența grupării 2-hidroxi-1,4-naftochinona.

Hidroliza aureonamidei, urmată de decarboxilare, permite obținerea aureonei, lipsită de gruparea carboxamidă și în care, prin reducerea grupării cetonă, rezultă o substanță, al cărei spectru în ultraviolet este asemănător cu acela al unui amestec al acizilor ftalidilglutaric și 1, 2, 4, trihidroxibenzoic. Aceasta înseamnă că în acidul DDAA, inelul 2, 6-dihidroxi-1-carboxamidic este legat de ftalida glutarică în poziția 4, față de gruparea carboxamidă, iar a treia grupare hidroxil se găsește în poziția 3.

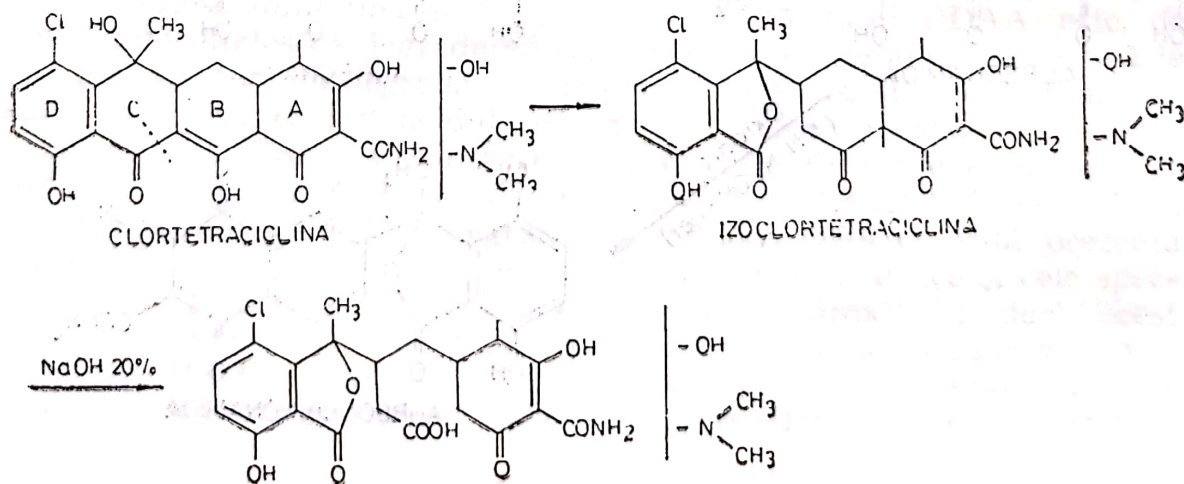
Prin tratarea clortetracilinei cu soluții alcaline diluate se formează un izomer, izoclortetraciclina, $C_{22}H_{23}O_8N_2Cl$, pK_a 6,8 și 8,1, care nu conține nici o grupare carboxilică. Spectrele de absorbție în infraroșu sau ultraviolet ale acestui izomer pun în evidență atât structura ftalidică a moleculei, cât și cea de dicetonă ciclică, mai precis structura 2-carboxamido-1,3-dicetonă a ciclului A și de ciclohexanonă a ciclului B, cu func-



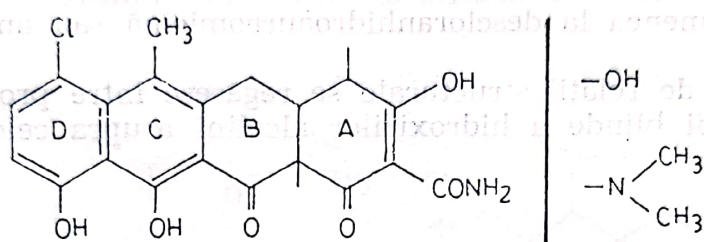
ție cetonă simplă neconjugată. În acest din urmă caz, raportul structural între ciclurile A și B corespunde unei structuri β -dicetonice, ca în reprezentarea de mai sus.

Dacă hidroliza alcalină a clortetracilinei se continuă, atunci funcția cetonă din ciclul B se transformă în funcție carboxil, cu formare de acid aureomicinic. Faptul că izoclortetraciclina ia naștere printr-o reacție de izomerizare a clortetracilinei se dovedește, după cum s-a menționat, cu ajutorul determinărilor fizice, că antibioticul însuși nu prezintă vreo funcție cetonă neconjugată și nici structură ftalidică. De aceea trebuie supus hidrolizei alcaline pentru a provoca ruptura unei legături carbon-carbon a unei β -dicetone enolizate, ceea ce are drept urmare formarea unei funcțiuni lactonă (nucleul C).

Din datele și observațiile expuse, formula parțială a clortetracilinei și transformarea ei pînă la acid aureomicinic, se poate scrie după cum urmează:

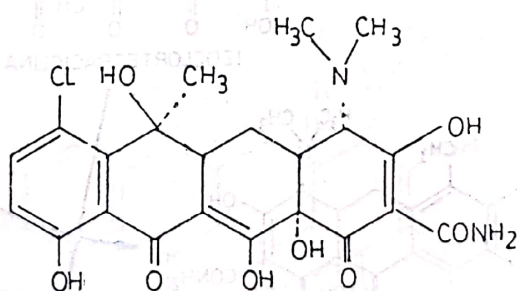


Formula atribuită clortetraciclinei prezintă o particularitate: ciclul C este hidroaromatic, chinolic, legat de ciclul aromatic D, substituit cu clor. Dovada acestei structuri se face prin acțiunea acidului clorhidric concentrat asupra clortetraciclinei; are loc pierderea grupării hidroxil din poziția 6, prin eliminarea unei molecule de apă și aromatizarea ciclului C, cu formare de anhidroclortetraciclina [45], transformare care este confirmată și prin spectrele de absorbție.



ANHIDROCLOR TETRACICLINA

Cercetările anterioare întreprinse de alt grup de cercetători asupra hidroxitetraciclinei, au arătat o analogie structurală foarte apropiată între acest antibiotic și clortetraciclina [46], [47]. Astfel, analiza datelor comparative ale celor două antibiotice, precum și a produselor lor de degradare, au stabilit pozițiile celor două grupări, hidroxil și dimetilamino, în molecula clortetraciclinei, respectiv pozițiile 12a și 4, ceea ce conduce la următoarea formulă definitivă a clortetraciclinei:



Se constată că există o foarte mare similitudine structurală cu formula hidroxitetraciclinei.

2.2.1.4.4.3. Tetraciclina. Cunoașterea structurii chimice a tetraciclinei a constituit o problemă relativ mai ușoară decât aceea a cunoașterii moleculelor hidroxitetraciclinei și a clortetraciclinei.

Studiile consacrate tetraciclinei au avut ca bază cercetările efectuate asupra celorlalte două antibiotice.

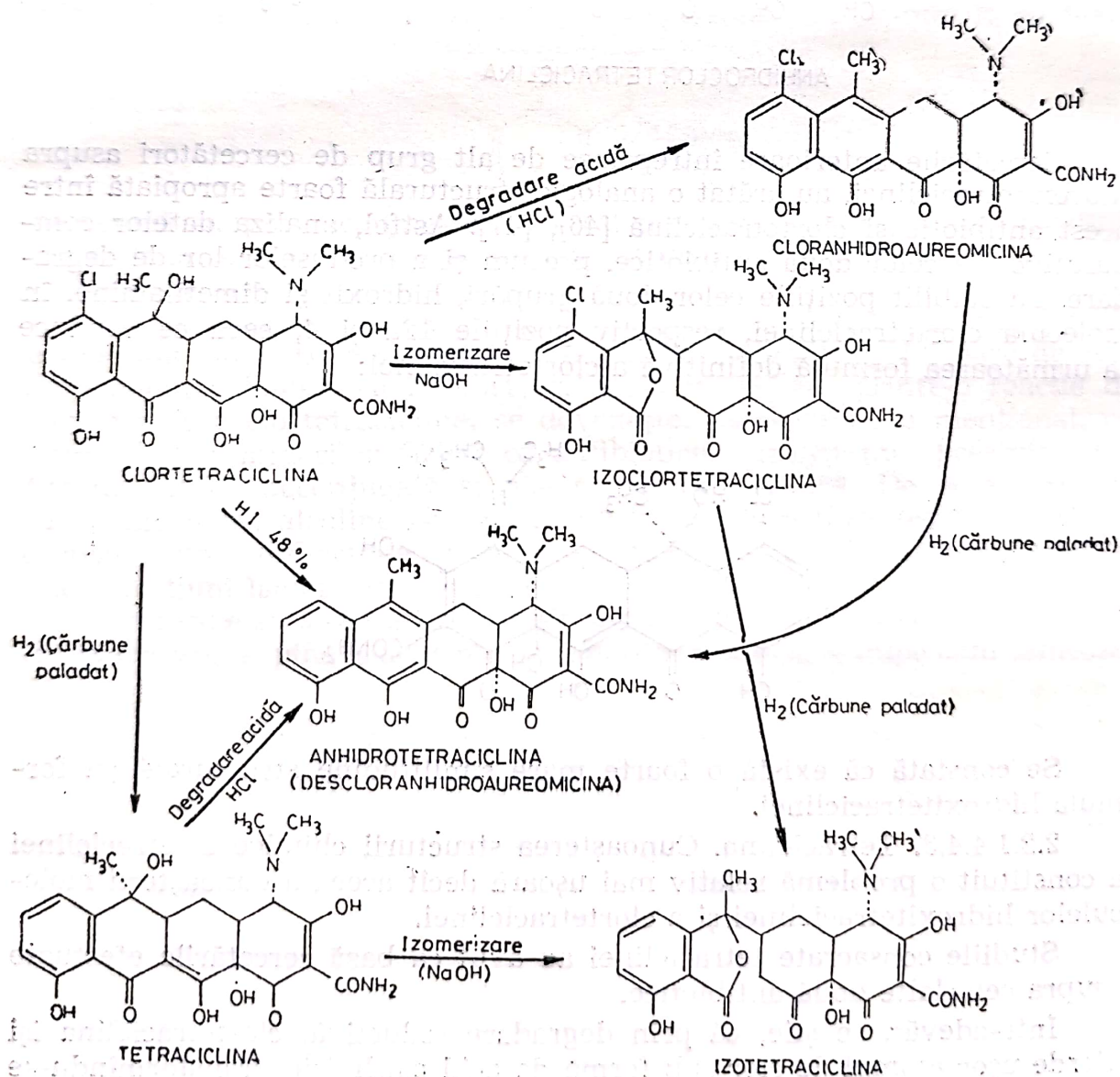
Într-adevăr, se știe, că prin degradare reductivă, clortetraciclina își pierde ușor atomul de clor sub formă de acid clorhidric, transformându-se

în tetraciclină, aceasta fiind una dintre metodele sale de obținere. În plus, unii produși de degradare acidă ai clortetraciclinei, cum ar fi clor-anhidroaureomicina conduc, prin degradare reductivă, la aceiași derivați de degradare acidă ca și tetraciclina, în exemplul luat, la descloranhidro-tetraciclină.

În afară de acestea, spectrele în ultraviolet ale tetraciclinei, atât în mediu acid cât și bazic, sînt foarte apropiate, dacă nu identice, cu acelea ale clortetraciclinei și hidroxitetraciclinei.

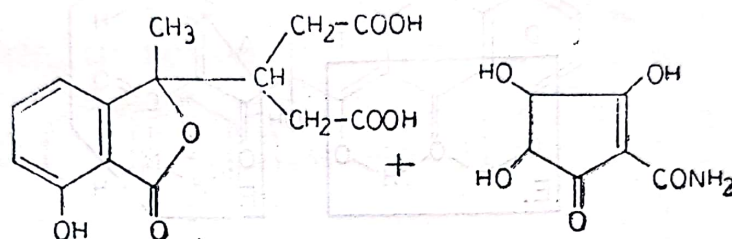
Dealtfel, clortetraciclina supusă direct acțiunii acidului iodhidric 48% conduce de asemenea la descloranhidroaureomicină sau anhidrotetraciclină.

Aceiași fel de relații structurale se regăsesc între produșii obținuți în urma acțiunii blinde a hidroxizilor alcalini asupra celor două antibiotice.



În condițiile mai sus arătate, clortetraciclina conduce la izoclortetraciclina, pe când tetraciclina la izotetraciclina, iar prin hidrogenare, izoclor-tetraciclina se transformă în izotetraciclina.

Sub acțiunea energetică a hidroxizilor alcalini, moleculele celor două antibiotice se scindează: clortetraciclina, după cum s-a arătat, dă naștere la acidul β -(4-clor-7-hidroxi-3-metil-3-ftalidil)-glutaric și la fracțiunea acidă, cu formula $C_6H_7O_5N$, iar tetraciclina, în aceleași condiții, formează acidul β -(7-hidroxi-3-metil-3-ftalidil)-glutaric și aceeași fracțiune acidă în $C_6H_7O_5N$ sau 3,4-dihidroxi-2,5-dioxociclopentacarboxamida.

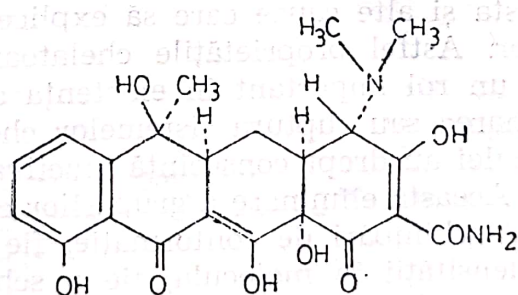


ACID β - (7-HIDROXI-3-METIL-
-3-FTALIDIL)-GLUTARIC

3,4 - DIHIDROXI-2,5-DIOXI-
-CICLOPENTANCARBOXAMIDA

Astfel se demonstrează, pe baza unor fapte experimentale și a unor analogii pregnante, structura chimică a moleculei tetraciclului.

În urma datelor de mai sus, molecula corectă a tetraciclului se poate scrie după cum urmează:

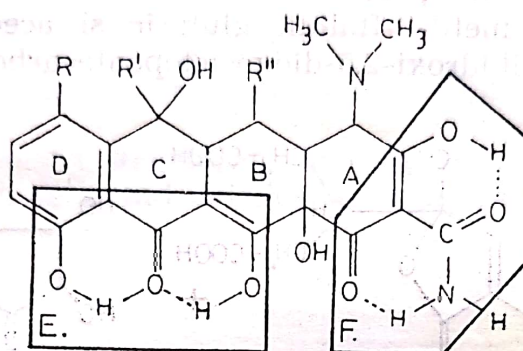


TETRACICLINA

În ceea ce privește legătura între structura chimică și activitatea antimicrobiană în grupa tetraciclinelor, numeroase încercări au arătat că diferiți substituenți, ca 6-metil, 6-hidroxi, 5-hidroxi, 7-cloro, nu influențează acțiunea antibacteriană, neavând un rol deosebit. Dimpotrivă, izomeria sterică joacă un rol important în activitatea produselor din seria acestor antibiotice.

Avînd în vedere complexitatea structurală a tetraciclinelor, este destul de anevoios de a fixa cu precizie elementele structurale de care este legată activitatea antimicrobiană.

Totuși, după unii autori, [48], este foarte probabil că grupările cele mai importante sînt constituite din sistemele fenol dicetonice (E) și carboxamidodicetonice (F), celelalte grupări, situate în general la periferia



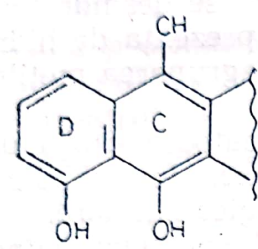
superioară a moleculei, în pozițiile 4, 5, 6, 7, chiar în 12a, avînd o importanță mai redusă.

Nespecificitatea biologică a substituenților din pozițiile 4, 5, 6 și 7 se constată cu ușurință comparînd spectrul antibacterian aproape identic al celor trei tetraciclina clasice, tetraciclina, 5-hidroxitetraciclina și 7-clortetraciclina; această lipsă de specificitate a grupărilor din partea superioară a moleculei tetraciclinelor față de acțiunea antimicrobiană este confirmată și de alte exemple din seria unor derivați ai tetraciclinelor.

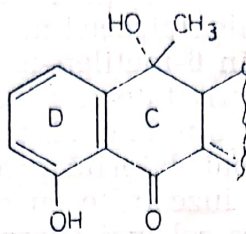
Dar mai pot exista și alte cauze care să explice acțiunea antibacteriană a tetraciclinelor. Astfel proprietățile chelatoare ale acestor antibiotice, par să joace un rol important în existența activității lor și este sigur astăzi că eliminarea sau rupura sistemelor chelatoare din fracțiunile E și F ale moleculei au drept consecință inactivarea parțială sau totală a tetraciclinelor. Această eliminare a grupărilor chelatoare poate apărea, fie în urma unei schimbări de conformație, fie din cauza unei variații a distribuției densității în moleculă, fie a schimbării direcției de enolizare a grupărilor carbonilice. Concepția de mai sus poate explica ipoteza, destul de des întîlnită în literatură, după care tetraciclinele sînt active datorită formării de complecși stabili de chelatare cu cationii monovalenți atît de necesari funcționării normale ale unor sisteme enzimatice, importante mai ales în sinteza proteinelor bacteriene — operațiune care nu mai poate avea loc în absența metalelor monovalente.

De asemenea, izomeria sterică joacă un rol important în activitatea produselor din seria acestor antibiotice, ca dovadă, în timp ce derivații 4-desdimetilamino ai tetraciclinelor au o foarte redusă activitate antimicrobiană, 5a, 6-dehidro-, 5a-epi-, 4-epi-, 5a, 11a- dehidrotetraciclina

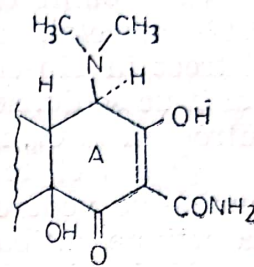
sînt derivați aproape total inactivi, ca și 12a-desoxitetracilinele, desigur prin mutarea dublei legături enolice între 12 și 12a.



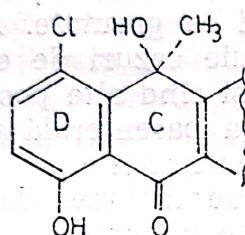
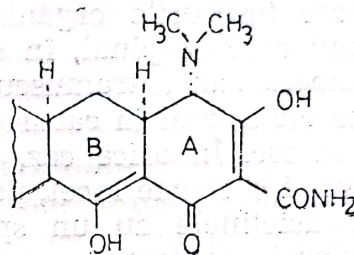
5a,6-DEHIDRO-



5a-EPI-

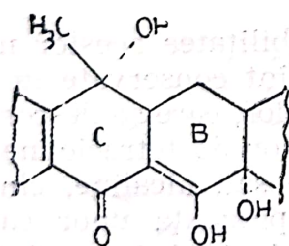


4-EPI-

5a,11a-DEHIDROCLORTETRA-
CICLINA12a-DESOXITETRA-
CICLINA

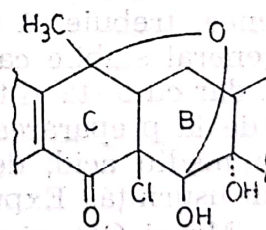
Se știe că prin condensare Mannich, la nivelul grupării carboxamidă, cu amine secundare (piperidină, morfolină, pirolidină), în prezență de formaldehidă, tetracilinele dau naștere la derivați solubili în apă, păstrînd aceeași activitate antibacteriană, ca și antibioticul natural.

Înlocuirea substituenților de la C₆ a tetracilinei (—CH₃ și —OH) printr-o grupare metilen formează 6-metilentetracilinele, mai active decît tetracilinele naturale. Această înlocuire are loc după următoarea schemă de reacție:



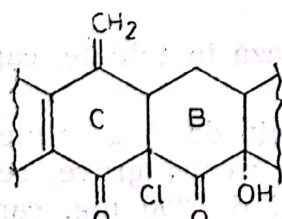
TETRACICLINA

Clorurare
N-clorsuccinimida

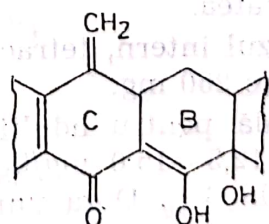


11a-clor-6,12-semiacetal

+HF
-HOH

11a-clor 6 metilen-
tetraciclina

Na₂S₂O₄



6 metilen-tetraciclina

Cu ajutorul N-clor-succinimidei, tetraciclina se clorurează și formează o punte oxidică între C_6 și C_{12} transformându-se într-un 11a-clor-6,12-semicetal, care, în mediu de acid fluorhidric lichid, se deshidratează și trece în 11a-clor-6-metilentetraciclina și aceasta, în prezența de hidrosulfid de sodiu, se reduce în 6-metilen-tetraciclina. Deci gruparea metilen, introdusă la C_6 , mărește activitatea antibacteriană.

Cele trei tetraciclone studiate sînt foarte asemănătoare din multe puncte de vedere, nu numai datorită proprietăților fizice, chimice, dar și ca acțiune antibacteriană, înzestrate cu caractere biologice similare.

Modul de administrare cel mai curent este cel oral cînd tetraciclonele se resorb în totalitate, în cîteva ore de la administrare, dispersîndu-se în mai toate țesuturile organismului cu o oarecare ușurință, cu excepția lichidului cerebrospinal, în care pătrund cu greutate. Administrarea lor intravenoasă sau intramusculară constituie cazuri de excepție recurgîndu-se la ele numai în cazuri foarte rare și cînd alte posibilități mai bune nu se găsesc. În orice caz, administrarea parenterală trebuie făcută cu multă grijă și foarte încet, pentru a evita necrozele.

Tetraciclonele au un spectru larg de acțiune, dar în tratamentul tuberculozei, a infecțiilor cu *Proteus* și *Pseudomonas* sînt inactive, cu excepția hidroxitetraciclonei, al cărei efect antituberculos corespunde cu aproximație P.A.S.-ului și se administrează atunci cînd se constată rezistența microbului față de medicamentele tratamentului clasic. În infecții cu rickettsii, clortetraciclina are o activitate la fel de pozitivă ca a cloramfenicolului și uneori superioară. De asemenea, au activitate satisfăcătoare în maladiile determinate de virusurile mari, din grupa celor ce provoacă limfogranulomatoză.

În tratamentul cu tetraciclone, mai ales în tratamentul îndelungat trebuie să se țină seama de tendința acestor antibiotice de a steriliza flora intestinală, ceea ce permite apariția, uneori foarte periculoasă, a infecțiilor cu alte microorganisme, cum sînt unele fungi, insensibile la acțiunea tetraciclinelor.

De asemenea, trebuie să se țină seama de stabilitatea acestor medicamente, în general stabile ca atare, atunci cînd sînt conservate în condiții obișnuite, dar cu o stabilitate mediocră a soluțiilor, care se descompun la cîteva zile de la prepararea lor. Soluțiile sărurilor de tetraciclone sînt mai stabile în mediu acid, decît în soluții neutre sau alcaline, cînd se descompun cu ușurință. Expuse luminii sau în prezența unor cationi (Fe^{++} , Fe^{+++} , Mn și Ca), sărurile tetraciclinelor își pierd din activitate. În contact cu excipienții grași și nemiscibili cu apă, tetraciclonele își mențin activitatea.

Pentru uzul intern, tetraciclonele se condiționează în tablete, capsule sau drajeuri de 250 mg.

Doza orală pentru adulți este în mod obișnuit de 1 g zilnic, iar pentru copii 12,5—15,0 mg/kg corp, doze care, în cazuri grave, se pot majora pînă la 3 g. Doza unică este pentru adulți de 250 mg. care în mod obișnuit se repetă la șase ore, dar, în cazuri severe, la fiecare două sau patru ore, după gravitatea bolii.

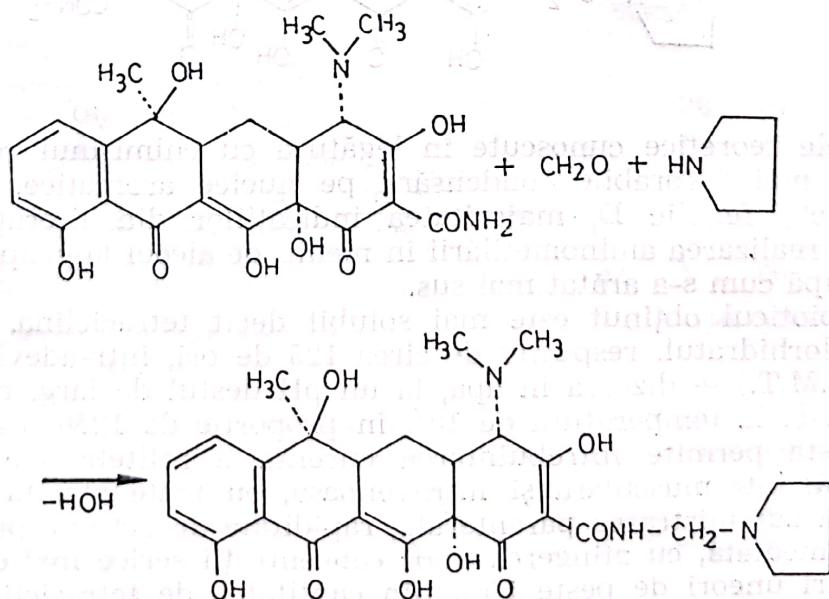
Există un amestec pulverulent, denumit Tetraciclină, complex, tetraciclina bază fiind asociată grupului de vitamine B, amestec aromatizat și condiționat în flacoane conținând 20 g pulvere, cu un conținut de 10% tetraciclină și o măsură, ce întovărășește flaconul cu pulvere, corespunzând la 0,50 g pulvere și deci la 0,05 g antibiotic; se administrează 0,025 g/kg corp în patru prize egale, la interval de șase ore în apă rece sau cu puțin ceai cald, lichide ce nu trebuie înlocuite cu preparate lactate. În cazuri grave se poate mări doza la 0,050 g/kg corp.

Administrarea parenterală a soluțiilor clorhidraților respectivi, preparați în momentul întrebuițării, se face cu reținere, deoarece, așa cum am menționat, nu este lipsită de riscuri și se recurge în cazuri extreme la această cale când orice altă posibilitate este exclusă. În acest caz dozajul pentru adulți este de 100—500 mg la douăsprezece ore interval, tratament ce nu se poate prelungi peste două zile. Pentru copii, doza este de 5—15 mg/kg corp. Din cauza riscurilor prezentate de administrarea parenterală a celor trei tetraciclone, această cale a fost total părăsită, în favoarea rolitetetraciclinei, tetraciclină solubilă, cu avantaje substanțiale asupra tetraciclinelor obișnuite.

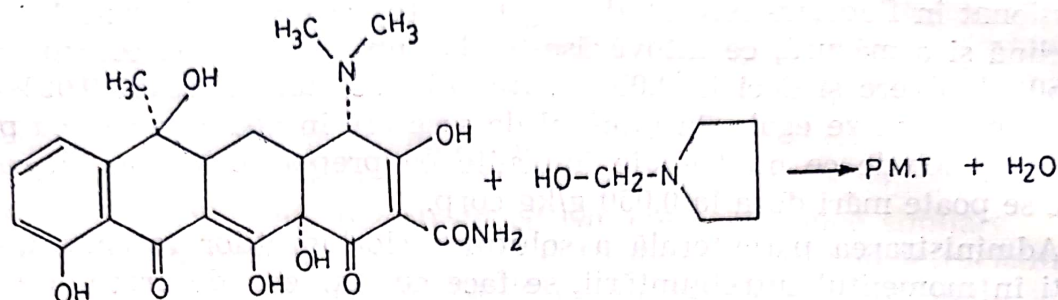
2.2.1.4.5. *Rolitetetraciclina (D.C.I.), Solvocilina (DR), Reverin, P.M.T., N-(1-pirolidil-metil) tetraciclina*. Cristale galbene, $C_{27}H_{33}O_8N_3$, P.t. = 162—165° (desc.), $[\alpha]_D^{20}$ — 183° (metanol), solubile în soluții diluate alcaline sau acide.

S-a remarcat că, în general, condensarea tetraciclinei cu molecule bazice conduce la derivați mai solubili în apă decât antibioticul inițial și chiar decât clorhidratul respectiv.

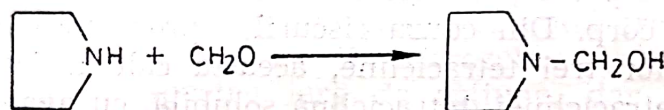
Condensarea tetraciclinei cu pirolidină și formaldehidă, cu ajutorul reacției Mannich, conduce la rolitetetraciclină:



În mod practic se realizează P.M.T., condensînd tetraciclina anhidră cu pirolidilmetanolul, întrebuiţînd alcoolul izopropilic ca solvent:

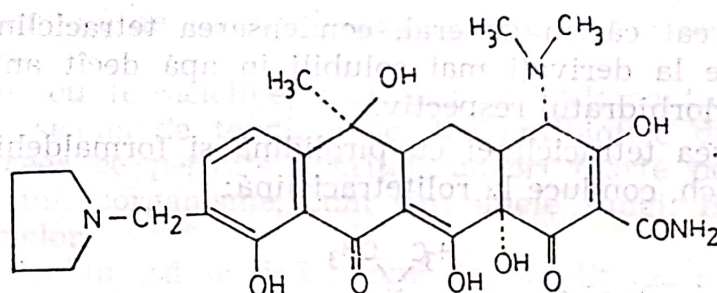


Pirolidilmetanolul se obţine prin dizolvarea paraformaldehidei în apă şi adăugarea cantităţii corespunzătoare de pirolidină în mediu de alcool izopropilic, menţinînd o temperatură în jur de 15°. Soluţia obţinută



se foloseşte ca atare la prepararea P.M.T.-ului.

Unii cercetători [49] consideră că aminometilarea are loc la atomul de carbon 9 învecinat grupării hidroxilfenolice. În această ipoteză formula antibioticului ar fi:



Deşi datele teoretice cunoscute în legătură cu chimismul reacţiei Mannich sînt mai favorabile condensării pe nuclee aromatice, în cazul de faţă nucleul fenolic D, majoritatea indicaţiilor din literatura recentă consideră realizarea aminometilării în mediu de alcool la gruparea carboxamidă, după cum s-a arătat mai sus.

Antibioticul obţinut este mai solubil decît tetraciclina, de 735 ori, şi decît clorhidratul, respectiv de circa 125 de ori, într-adevăr, rolitetraclina (P.M.T.) se dizolvă în apă, la un pH destul de larg, cuprins între 1,5 şi 8,5, şi la temperatura de 18°, în proporţie de 1250 mg/ml de apă.

Aceasta permite întrebuiţarea curentă a rolitetraclinei pe cale injectabilă, intramusculară şi intravenoasă, cu toate avantajele pe care le conferă administrarea parenterală, rapiditate de acţiune prin resorbţie aproape imediată, cu atingerea unor concentraţii serice înalte şi evitarea de pierderi uneori de peste 50% din cantitatea de tetraciclina adminis-

trate pe cale bucală, reducerea dozelor cu circa 25% față de cele orale, îndepărtarea tulburărilor digestive etc.

Administrarea intravenoasă este recomandabilă atunci când calea orală nu este posibilă și când în infecții acute trebuie intervenit energic direct și cu doze corespunzătoare de antibiotic.

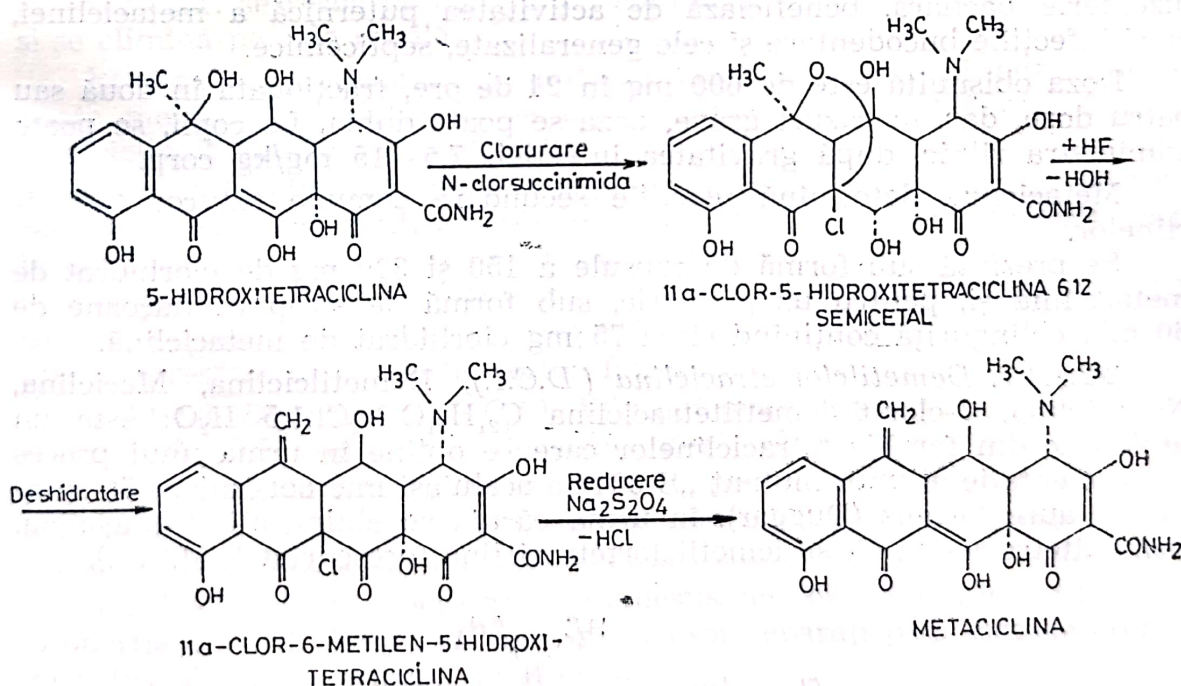
Solvocilina se condiționează pentru administrarea intravenoasă în flacoane conținând 0,300 g de N-pirolidinmetiltetraciclina, cantitate echivalentă cu 0,275 g clorhidrat de tetraciclina și pentru administrare intramusculară în flacoane cu 0,350 g N-pirolidinmetiltetraciclina, echivalent cu 0,320 g clorhidrat de tetraciclina.

2.2.1.4.6. *Metaciclina (D.C.I.)*. Antibiotic de semisinteză derivat din 5-hidroxitetraciclina. Este 6-metilen-5-hidroxitetraciclina sau 6-desoxi-6-metilen-5-hidroxitetraciclina, $C_{22}H_{22}O_8N_2$, cunoscută, sub formă de clorhidrat, sub denumirea de Rondomicină, Londomicină.

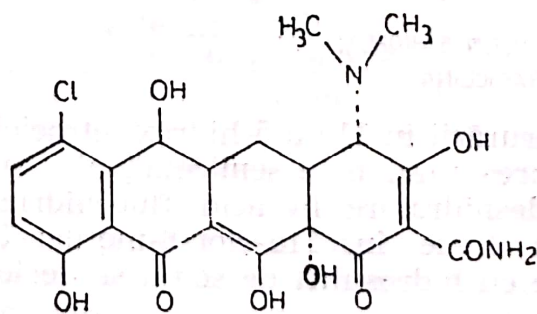
Clorhidratul se obține în stare cristalină cu câte 1/2 moleculă de metanol și de apă de cristalizare.

Metaciclina este colorată în galben, P.t. = 205° (desc.), este puțin solubilă în apă, mai solubilă sub formă de clorhidrat, acesta fiind puțin solubil în alcool și insolubil în eter și cloroform.

Prepararea are loc pornind de la 5-hidroxitetraciclina [50] după schema preparării 6-metilentetraciclinei.



Ca rezultat al clorurării în 11a a 5-hidroxitetraciclinei cu N-clorsuccinimida are loc formarea unui 6-12-semicetal, al 11a-clor-5-hidroxitetraciclinei, care, prin deshidratare în acid fluorhidric anhidru, pierde o moleculă de apă și trece în 11a-clor-6-metilen-5-hidroxitetraciclina; aceasta prin reducere cu hidrosulfat de sodiu se declorurează și se transformă în metaciclina.



Antibioticul cristalizează cu 1,5 molecule apă, P.t. 174—178° (desc.), $[\alpha]_D^{25} = -258^\circ$ ($c = 0,5$ în 0,1 N H_2SO_4). Se întrebuițează sub formă de clorhidrat, P.t. 224—227°.

După terminarea operației de fermentație, lichidul obținut prin filtrare se aduce la un pH 1,5 și se extrage cu butanol, după adăugarea de NaCl. Soluția butanolică se concentrează în vid, D.M.C.T. se separă de demetiltetraciclina și de restul impurităților, prin cromatografie [51].

Din cele trei tetraciclone clasice, clortetraciclina, hidroxitetraciclina și tetraciclina, se întrebuițează pe o scară foarte largă în clinică, mai ales tetraciclina, celelalte două fiind delăsate în mod progresiv, mai ales din cauza toleranței lor discutabile. D.M.C.T. pare să constituie un progres în domeniul acestei familii de antibiotice, printr-o activitate de mai lungă durată, prin raritatea incidentelor existente în practica antiinfecțioasă, printr-o economie a dozelor administrate, știut fiind că, doza de 250 mg obișnuită a tetraciclinelor curente, este înlocuită cu doza de 150 mg de D.M.C.T. Aceasta dovedește activitatea superioară, aproape dublă, a D.M.C.T.-ei față de tetraciclina.

Concentrațiile sanguine superioare, realizate cu D.M.C.T., ce apar după 3 sau 6 ore de la administrare, se datoresc excreției renale mai lente a antibioticului și, de asemenea, stabilității sale superioare.

D.M.C.T. se resoarbe deci, după administrare orală, destul de repede și se elimină pe cale renală.

În ceea ce privește întrebuițarea practică a acestui antibiotic se poate menționa că D.M.C.T. se administrează în aceleași cazuri ca și tetraciclonele clasice, cu avantajele menționate.

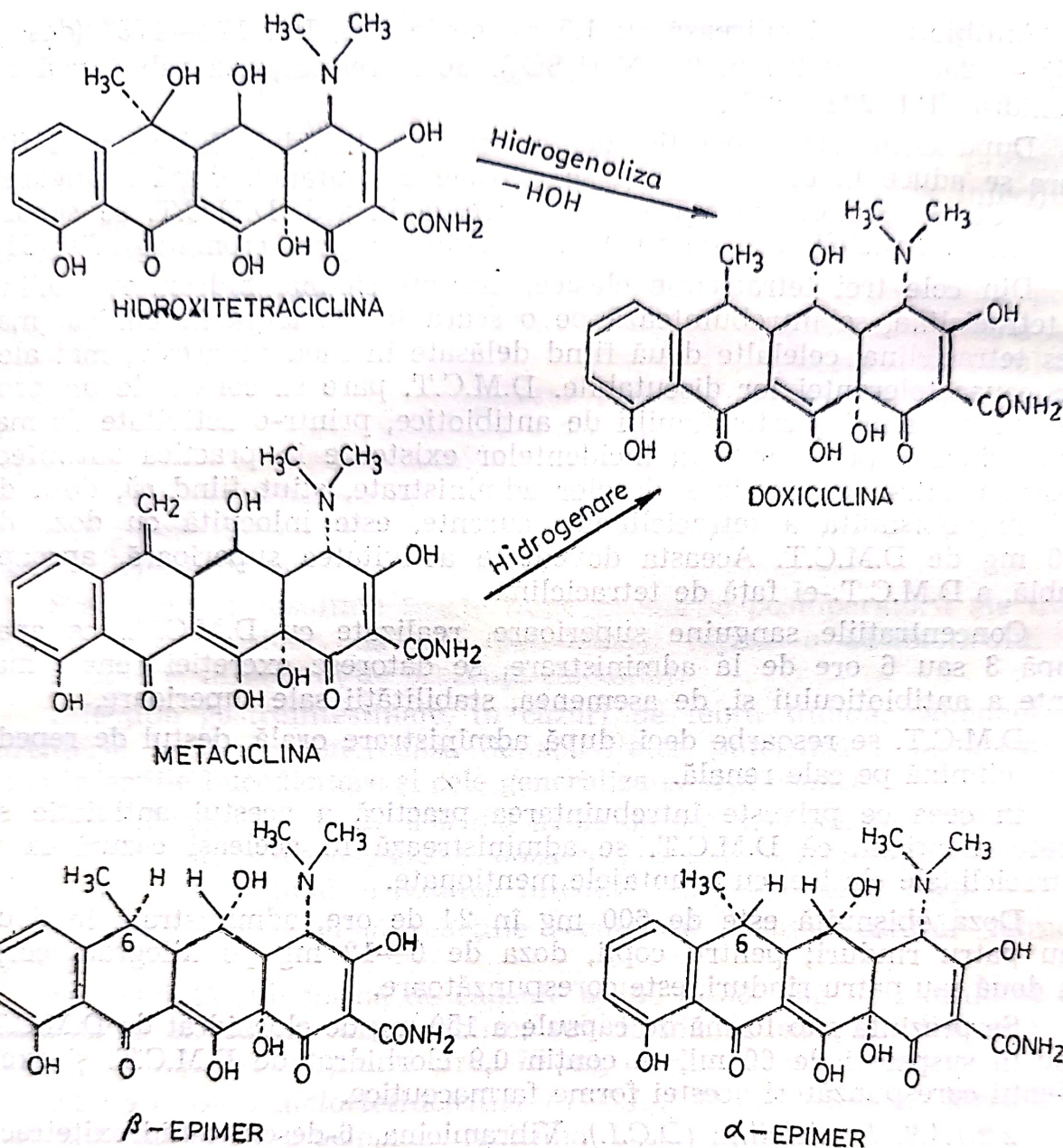
Doza obișnuită este de 600 mg în 24 de ore, administrată în două sau patru rînduri; pentru copii, doza de 6—12 mg pe kilogram corp, în două sau patru rînduri, este corespunzătoare.

Se prezintă sub formă de capsule a 150 mg de clorhidrat de D.M.C.T. sau în suspensii de 60 ml, ce conțin 0,9 clorhidrat de D.M.C.T. și excipienții corespunzători acestei forme farmaceutice.

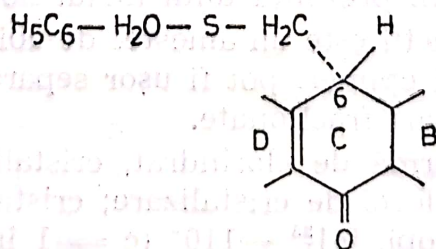
2.2.1.4.8. Doxiciclina (D.C.I.). Vibramicina, 6-desoxi-5-hidroxitetraciclina, $C_{22}N_{24}O_8N_2$, antibiotic de semisinteză, obținut pentru prima dată prin hidrogenoliza hidroxitetraciclinei, în prezență de paladiu, în mediu acid [52], [53]. Ceva mai târziu, același antibiotic s-a putut prepara prin hidrogenarea catalitică, în prezența unui metal nobil, a metaciclinei [54].

Produsul ultimei reacții este un amestec de doi epimeri α și β la C_6 , în proporție de 1 : 1. Acești epimeri pot fi ușor separați prin metode cromatografice și prin cristalizări fracționate.

Epimerul α , sub formă de clorhidrat, cristalizează din etanol clorhidric, reținînd apă și alcool de cristalizare; cristalele se carbonizează în jur de 201°, fără a se topi, $[\alpha]_D^{25} = -110^\circ$ ($c = 1$ în 0,01 N metanol clorhidric). Prin încălzire la 100°, în vid, cristalele își pierd apa și alcoolul de cristalizare. Epimerul α arată o activitate antimicrobiană atît in vitro, cît și in vivo, pe șoarece, superioară celei a epimerului β .



O confirmare a conformației stereochemice la C_6 este obținerea epimerului α în reacția benzilmercaptanului cu radicalul metil de la C_6 . Prin desulfurizare cu Ni Raney rezultă exclusiv epimerul α .



Epimerul β a fost observat cu ocazia hidrogenării catalitice a compusului 11a-fluoro-6-metilen-5-hidroxitetraciclina. Sub formă de sare clorhidrică formează cristale, P.t. 250—251° (desc.) [54].

Din punct de vedere al activității antimicrobiene, doxiciclina posedă un spectru analog cu al tetracinelor clasice, totuși, pentru unele microorganisme, toate dozele inhibitoare de doxiciclina sînt inferioare restului tetracinelor.

Studiile făcute arată că acest nou antibiotic se distinge printr-o absorbție intestinală crescută și, de asemenea, o rezistență superioară în serul sanguin, ceea ce permite administrarea orală de doze mai mici; se obțin nivele sanguine echivalente cu cele realizate pe cale intramusculară cu tetraciclina.

S-a constatat, de asemenea, că după 24 de ore de la administrarea de 200 mg doxiciclina se constată concentrații sanguine ridicate, de 1,45 $\mu\text{g/ml}$, cu mult superioare minimului capabil de a inhiba cele mai multe microorganisme. Comparativ, cu 500 mg de tetraciclina, hidroxitetraciclina sau clortetraciclina se obțin concentrații sanguine inferioare, de 0,7 respectiv 0,5 și 0,3 $\mu\text{g/ml}$, iar cu o doză de 250 mg demetilclortetraciclina se realizează numai 0,6 $\mu\text{g/ml}$.

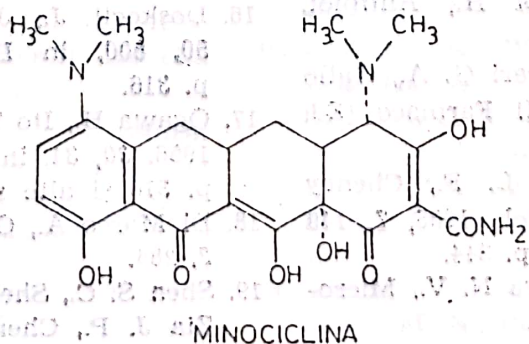
Este interesant de a menționa cum o modificare discretă de formulă, transformarea grupării metilenice de la C_6 al metaciclonei în radical metil, conferă doxiciclonei o serie de avantaje menționate, ce o disting de restul tetracinelor.

Dozajul obținut este de 200 mg de clorhidrat de doxiciclina, în prima zi de tratament, urmat de cîte 100 mg zilnic. În afecțiuni foarte grave se pot administra cîte 200 mg zilnic.

Capsule a 100 mg clorhidrat de doxiciclina.

Sirop 5 ml conținînd echivalentul a 50 mg de doxiciclina sub formă de combinație calcică.

2.2.1.4.9. *Minociclina (D.C.I.)*. 7-dimetilamino-6-dimetil-6-desoxitetraciclina, $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}_3$; este o tetraciclina de semisinteză care se prepară reducînd monosulfatul de 7-nitro-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina, în prezența soluției 40% de formaldehidă, metoxietanol, acid sulfuric N și cărbune paladat 10%, la presiune atmosferică și temperatura camerei. După terminarea reacției se îndepărtează catalizatorul prin filtrare, iar filtratul este tratat cu eter, cînd se precipită produsul, care este apoi uscat în vid. Se dizolvă în metanol și se tratează cu metoxid de sodiu în metanol absolut, pînă la pH 5, se filtrează sulfatul de sodiu format și se evaporă



la sec. Se separă prin cromatografie ca un produs solid amorf, galben-portocaliu, $[\alpha]_D^{25} - 166^\circ$.

Monoclorhidratul, ca hidrat, se obține prin dizolvarea produsului neutru în apă și tratare cu acid clorhidric la pH 3,8; constituie forma obișnuită de întrebuințare.

Activitatea antibacteriană este comparabilă cu a tetraciclinelor și cu puțin superioară acestora, de asemenea, este activă față de unii stafilococi rezistenți la tetraciclină.

Minociclina în doze mari este mai activă decât tetraciclina asupra șoarecilor infectați experimental cu *Mycobacterium tuberculosis*, tulpina H₃₇Rv.

De asemenea, tot pe șoarece, activitatea antituberculoasă este echivalentă cu a streptomisinei, administrată pe cale subcutanată sau cu a 30-a parte din aceea a hidrazidei izonicotinice, administrată oral.

BIBLIOGRAFIE

1. Duggar B. M., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1948, 51, 177, in Brunner R., Die Antibiotica, partea 2-a Vol. I. Ed. Hans Carl, Nürnberg, 1962.
2. Finley A. C., Hobby G. L., Pan S. Y., Regna P. P., Routien J. B., Seeley D. B., Shull G. M., Sobin A., Solomons A., Vinson J. W., Kane J. H., Science, 1950, 111, 85.
3. Boothe J. H., Morton J., Petisi J. P., Wilkinson R. G., Williams J. H., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4621.
4. Conover L. H., Moreland W. T., English A. R., Stephens C. R., Pilgrim F. J., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4622.
5. Minieri P. P., Firman M. C., Mistretta A. G., Abbey A., Bricker C. E., Rigler N. E., Sokol H., Antibiot. Ann., 1954, p. 81.
6. Sensi P. A., De Ferrari G. A., Gallo G. G., Roland G., Il Farmaco (Ed. Stiint.), 1955, 10, 337.
7. Lein J., Sawmiller L. F., Cheney L. C., Appl. Microbiol., 1935, 7, 149.
8. Brunner R., loc. cit., p. 344.
9. Saitseva S. M., Orlova N. V., Microbiologia, 1959, 28, 216.
10. Preofieva-Belgovskaia A. A., Pestereva G. D., Rudaia S. M., Microbiologia, 1956, 25, 668.
11. Ensminger S. W., Regna P. P., Stieg W. E., Timreck A. E., Brevet SUA, nr. 2831878—1958, in Brunner R., loc. cit., p. 423.
12. Regna P. P., Solomons I. A., Murai K., Timreck A. E., Brunings K. J., Lazier W. A., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4211.
13. Oxford A. E., Nature, 1953, 172, 201, 395.
14. Sakaguchi T., Taguchi K., Pharm. Bull. (TOKIO), 1955, 3, 166, in Brunner R., loc. cit., p. 316.
15. Ishidate M., Sakaguchi T., Pharm. Bull., (Tokio), 1955, 3, 147, in Brunner R., loc. cit., p. 316.
16. Doskocil J., J. Chem. Listy, 1956, 50, 800, in Brunner R., loc. cit., p. 316.
17. Ogawa H., Ito T., J. Agc. Chem. Soc., 1956, 30, 34, in Brunner R., loc. cit., p. 316 și alte numeroase brevete.
18. Di Marco A., Giorn. Microbiol., 1956, 2, 285.
19. Shen S. C., Shen W. T., Hung M. M., Zia J. P., Chen J. P., Soong N. Y.,

- Yin H. C., Sci. Sinico (Peking), 1955, 4, 313, in Brunner R., loc. cit., p. 377
20. Ivancenco D., Zelinca J., Janu L., Chem. Zvesti, 1960, 14, 76, in Brunner R., loc. cit., p. 376.
21. Beretti G., Di Marco A., Scotti T., Zocchi P., Giorn. Microbiol., 1955, 1, 97.
22. Heinemann B., Hooper I. R., Brevet elvețian nr. 770065—1957, in Brunner R., loc. cit., p. 401.
23. Gourevici A., Misiak M., Antibiotics a. Chemotherap., 1955, 58, 448, in Brunner R., loc. cit., p. 415.
24. Gourevici A., Lein J., Brevet SUA, nr. 2739924—1953, in Brunner R., loc. cit., p. 404.
25. Smith L. L., Muller S. A., Marx M., Winterbottom R., Doerschuk A. P., J. Org. Chem., 1958, 23, 721.
26. Albert A., Rees C. W., Nature, 1956, 177, 433.
27. Gans E. H., Higuchi T., J. Am. Pharm. Assoc., (Ed. Științ.), 1957, 46, 45.
28. Sieger G. M. jr., Weidenheimer J. T., Brevet RFG, nr. 1076677—1960, in Brunner R., loc. cit., p. 430.
29. Smith L. L., Marx M., Muller S. A., Brevet SUA, nr. 2905662—1959, in Brunner R., loc. cit., p. 446.
30. Ogawa H., Inoue S., Brevet japonez, nr. 7777—1957, in Brunner R., loc. cit., p. 448.
31. Brevet Brit., nr. 775139—1957, in Brunner R., loc. cit., p. 428.
32. Winterbottom R., Eichler P., Pidacks C., Brevet SUA, nr. 2671806—1954, 2763682—1956, in Brunner R., loc. cit., p. 422.
33. Regna P. P., Solomons I. A., Murai K., Timreck A. E., Brunings K. J., Lazier, W. A., J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 4211, in Brunner, R., loc. cit., p. 424.
34. Kaplan M. A., Brevet SUA, 2791609—1957, in Brunner R., loc. cit., p. 430
35. Heinemann B., Hooper I., Brevet SUA, nr. 2886595—1959; 2897234—1959.
36. Hochstein F. A., Stephens C. R., Gordon P. N., Regna P. P., Pilgrim F. J., Brunings K. J., Woodward R. B., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 3707
37. Hochstein F. A., Stephens C. R., Conover L. H., Regna P. P., Pasternack R., Gordon R. P. N., Pilgrim F. J., Brunings K. J., Woodward R. B., *ibid.*, 1953, 75, 5455.
38. Hochstein F. A., Stephens C. R., Conover L. H., Regna P. P., Pasternack R., Brunings K. J., Woodward R. B., *ibid.*, 1952, 74, 3708.
39. Kuhn R., Dury K., Ber., 1951, 84, 563.
40. Kushner S., Boothe J. H., Morton J., Petisi J., Williams J. H., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 3710.
41. Kushner S., Morton J., Boothe J. H., Williams J. H., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1097.
42. Boothe J. H., Kushner S., Petisi J., Williams J. H., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3261.
43. Boothe J. H., Kushner S., Williams J. H., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3263.
44. Waller C. W., Hutchings B. L., Wolf C. F., Broschard R. W., Goldman A. A., Williams J. H., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4678.
45. Waller C. W., Hutchings B. L., Broschard R. W., Goldman A. A., Stein W. I., Wolf C. F., Williams H. J., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4981.
46. Pepinsky R., Watanabe T., Science, 1952, 115, 541.
47. Stephens C. R., Conover L. H., Hochstein F. A., Regna P. P., Pilgrim F. J., Brunings K. J., Woodward R. B., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4976.
48. Semiakin M. M., Hochlov A. S., Kolosov M. N., Bergelson L. D., Anto-

- nov V. K., Dokladi Ac. Nauk, Moscova, 1961.
49. Söder A., Siedel W., Lindner F., Munch. Med. Wochschr., 1958, 100, 661.
 50. Blackwood K. R. și colab., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 2773.
 51. Mc Cormick J. E. și colab., J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 3381.
 52. Stephens C. R., Murai K., Rennhard H., Conover L., Brunings C., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5324.
 53. Stephens C. R., Beerenboom J., Rennhard H., Philip G., Murai K., Blackwood R., Schach von Wittenau, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2643.
 54. Schach von Wittenau, Beerenboom J., Blackwood R., Stephens C. R., J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2645.
 55. Albery A., Nature, 1953, 172, 201.
 56. Doluisio J. T., Martin A. N., J. Med. Chem., 1963, 6, 16.
 57. Conover L. H., J. Chem. Soc., (London), 1956, p. 48.
 58. Zasshi N., J. Pharm. Japan, 1959, 79, 1381, in J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 1314.
 59. Stephens C. R., Murai J., Brunings K. J., Woodward R. B., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 4155.
 60. Baker W. A. jr., Brown Patrick M., J. Am. Chem. Soc., 1968, 88, 1314.

2.2.2. ALTE ANTIBIOTICE

2.2.2.1. Antibiotice active în special față de germenii grampozitivi.

2.2.2.1.1. *Grupul macrolidelor.* Denumirea de macrolide (Woodward, 1957) s-a atribuit unui număr de antibiotice foarte asemănătoare ca activitate antibacteriană și ca structură chimică. Acestea sînt caracterizate prin prezența în molecula lor a unui macrociclu lactonic, de care sînt atașate glucide bazice și neutre; în unele cazuri acestea din urmă pot fi legate direct glicozidic de glucidele bazice (spiramicina, carbomicina).

Este de remarcat că toate glucidele, bazice sau neutre, prezente în molecula macrolidelor sînt 6-dezoxipiranozide, cele bazice aparținînd seriei D, cele neutre seriei L.

Macrolidele sînt produsele metabolismului unor specii din genul *Streptomyces*.

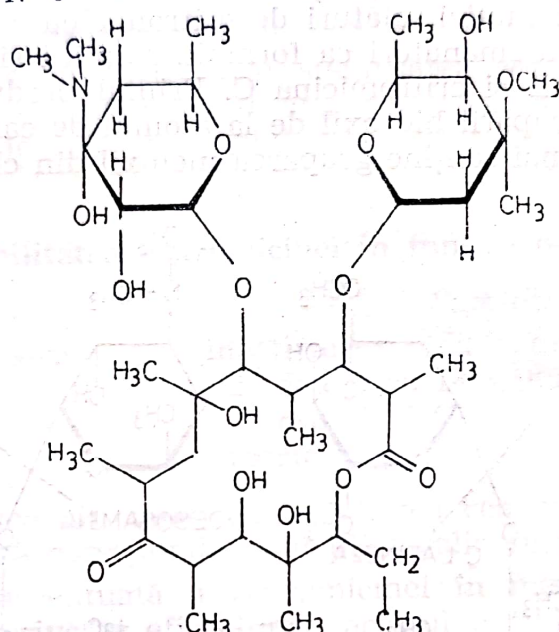
Activitatea lor principală este asemănătoare penicilinelor, însă unele bacterii gramnegative (*Haemophilus influenzae*, *H. pertussis*, *Brucella*), sînt sensibile mai ales la eritromicină și oleandomicină.

2.2.2.1.1.1. Eritromicina (D.C.I.), Iloticina, este un antibiotic care se formează în timpul fermentației produsă de *Streptomyces erythreus* Waksman, fiind izolat [1]; [2] din lichidele de cultură, după alcalinizare la pH 9, urmată de o extracție cu acetat de amil, solvent în care trece baza, din soluția în acetat de amil, eritromicina se extrage cu apă acidulată la pH 4, din care, prin alcalinizare, se precipită, se izolează și se purifică prin cristalizări din acetonă și apă.

Eritromicina, $C_{37}H_{67}O_{13}N \cdot 2H_2O$, substanță microcristalină albă sau albă-gălbuie, cu gust amar, foarte puțin solubilă în apă (500 p.), solubilă în solvenții organici obișnuiți (acetonă 4 p., alcool 4 p., cloroform 30 p.), în mediu acid este foarte puțin stabilă. Puterea rotatorie specifică: $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ pînă la 80° ($c = 2\%$, alcool absolut).

Molecula eritromicinei este constituită dintr-un macrociclu lactonic, denumit eritronolidă, de care se leagă cladinoza și D-desozamina, ambele glucide piranozice, dintre care ultimul este dimetilaminat.

Prin hidroliză blândă eritromicina se descompune în cladinoză, $C_8H_{16}O_4$ și eritralozamină, $C_{29}H_{53}O_{10}N$. Printr-o hidroliză mai energică, eritralozamina se separă în componentele sale: eritronolida, $C_{21}H_{38}O_8$, și D-desozamina, $C_8H_{17}O_3N$.

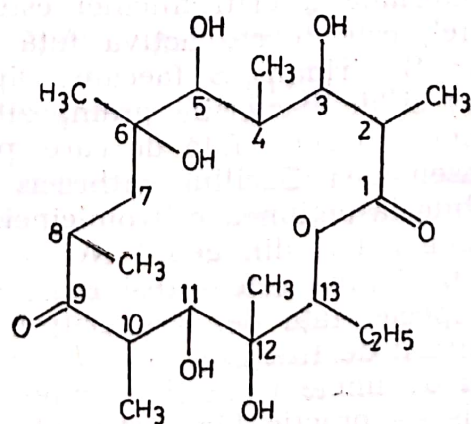


ERITROMICINA

Cladinoza, $C_8H_{16}O_4$, 2,6-didezoxi-3-C-metil-3-metoxihexoză, este un dezoxiglucid piranozic metoxilat, posedînd două grupe hidroxil.

D-Desozamina, $C_8H_{17}O_3N_3$, 3,4,6-tridesoxi-3-dimetilaminohexoza, este tot un dezoxiglucid piranozic, avînd grefată, în poziția 3, gruparea dimetilamino, care îi conferă proprietăți bazice, transmise și eritromicinei.

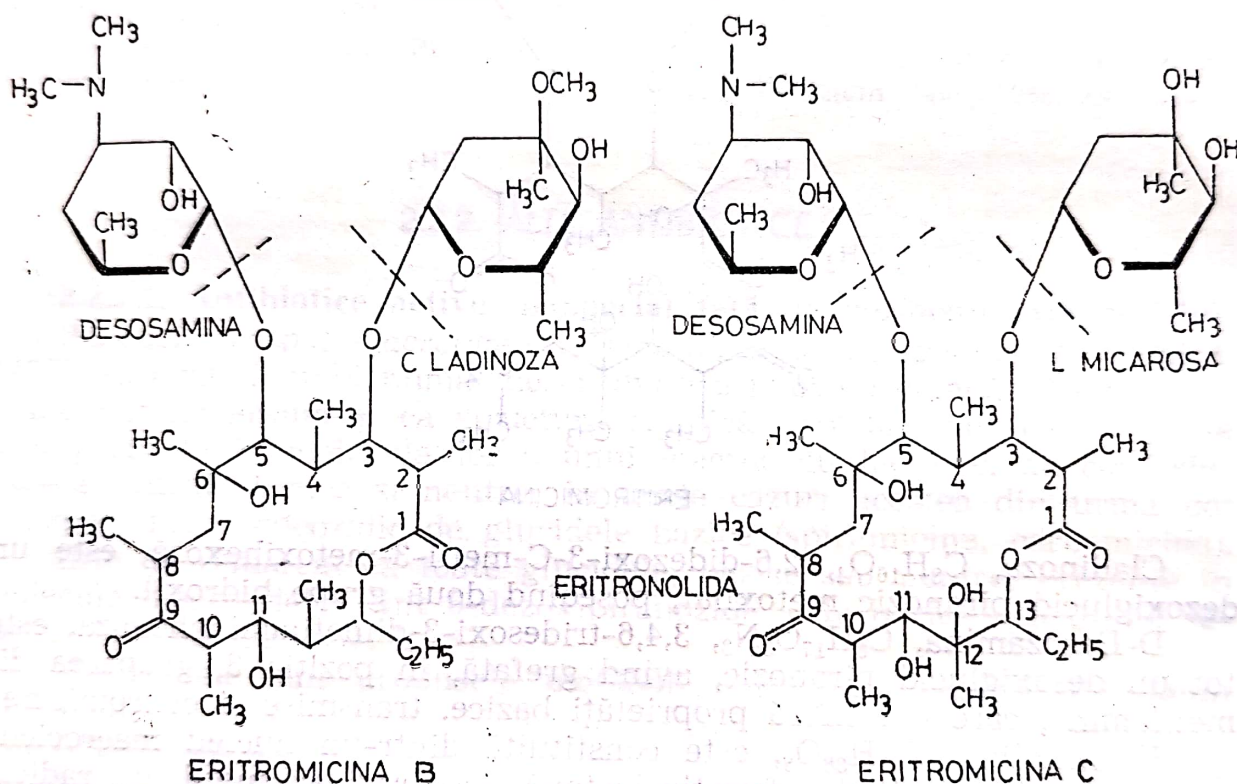
Eritronolida, $C_{21}H_{38}O_8$, este constituită dintr-un nucleu macrociclic cu 14 vîrfuri, posedînd o funcție lactonă, șase radicali metil, un radical



etil, cinci grupări hidroxil și una carbonil. Deoarece acest component este instabil se izolează cu mai mare ușurință derivatul său hidrogenat. Prin reducerea grupei carbonil, prezentă în eritromicină, rezultă dihidroeritromicina, care se hidrolizează și se obține, astfel, dihidroeritronolida, $C_{21}H_{40}O_8$, mai stabilă.

Atît desozamina, cît și cladinoza, se leagă glicozidic la atomii de carbon din 5, și respectiv din 3, ai eritronolidei.

În timpul fermentației, alături de eritromicină se mai formează alți doi produși, foarte asemănători ca formulă chimică și acțiune antimicrobiană, eritromicina B și eritromicina C. Primul produs diferă de eritromicină prin lipsa grupării hidroxil de la atomul de carbon din poziția 12. Eritromicina C nu mai conține gruparea metoxil din cladinoză.



Activitatea antibacteriană a eritromicinei este foarte apropiată de cea a penicilinei. Astfel, este foarte activă față de cocci grampozitivi (*Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*, *S. faecalis*, *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) și de bacteriile grampozitive, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, față de care, penicilina G este mult mai puțin activă. De asemenea, *Bacillus anthracis* și speciile de *Clostridium* sînt foarte sensibile la acțiunea eritromicinei. Activă, ca și penicilina, față de cocci gramnegativi din genul *Neisseria* — *N. gonorrhoeae* și *N. meningitidis* — penicilina este totuși mult mai puțin activă față de această din urmă specie, față de care eritromicina este extrem de activă, chiar în concentrații de fracțiuni de $\mu\text{g/ml}$ de ser sanguin. Activitate satisfăcătoare față de unele bacterii gramnegative — *Haemophilus influenzae*, *H. pertussis* — practic fără activitate față de *Pseudomonas*

aeruginosa, de speciile de *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Shigella*, micobacterii, ciuperci, virusuri și față de majoritatea protozoarelor. Când bolnavii sînt alergizați față de penicilină, eritromicina se poate întrebuința pentru combaterea blenoragiei, chiar a sifilisului și a altor maladii.

Determinarea activității eritromicinei se face față de o substanță standard, care conține 950 U.I. pe mg de dihidrat de eritromicină, unitatea internațională (UI) corespunde la 1,053 μ g.

Activitatea eritromicinei, ca și stabilitatea acesteia, sînt legate de pH-ul mediului. S-a studiat stabilitatea soluțiilor de eritromicină și s-a constatat că soluțiile cele mai stabile corespund unui pH alcalin în jur de 8—8,5:

Stabilitatea eritromicinei în funcție de pH

pH	Stabilitate
6 și sub această valoare	inactivare rapidă în decurs de 1—3 ore
7	24 de ore cu 14% inactivare la 25°C
7,4	24 ore la 37°C
8,5	foarte stabil

Se poate deduce din tabel că activitatea cea mai eficientă a soluțiilor de eritromicină corespunde unui pH alcalin în jur de 8—8,5.

Instabilitatea accentuată a eritromicinei în mediu acid pune probleme în ceea ce privește eficacitatea acestui antibiotic în trecerea lui prin organism, cu atît mai mult cu cît calea de administrare, cea mai frecventă, este cea orală. Din această cauză, și datorită greutăților întîlnite în această administrare, s-a căutat să se prepare derivați mai stabili în mediu acid.

Concentrațiile serului în eritromicină variază cu cantitatea de antibiotic administrată, cu modul de administrare, cu stabilitatea față de acizi etc.

Concentrația terapeutică se situează la un nivel de 0,6—1 μ g/ml ser pentru microorganismele sensibile la acest antibiotic, însă această concentrație poate crește în funcție de cantitatea administrată.

Prin administrare orală, maximum de concentrație serică apare după 3—4 ore, iar, în urma injecțiilor i.v. și i.m., după 1—2 ore; în cazul administrării prin injecții i.m., concentrația terapeutică se poate prelungi la 5—7 ore.

Pentru a realiza o concentrație terapeutică constantă se administrează per oral dozele de 250 mg sau 500 mg, după gravitatea infecției, la șase ore interval.

Eritromicina se leagă de proteinele serului sanguin în proporții, care variază cu cantitatea de antibiotic din sînge; astfel, la concentrații serice de 5, respectiv 10 μ g/ml, eritromicina contractează legături cu proteinele în proporție de 60, respectiv 40%, din antibioticul existent în serul sanguin.

Eliminarea eritromicinei are loc fie prin bilă, când se elimină antibioticul ca atare, deci în forma sa activă, în proporție de 20—30%, fie prin urină, în cantități relativ reduse, 2—8%, după administrare orală, 12—15%, după administrare i.v., fie prin fecale, în cantitate destul de mare, 50—600 $\mu\text{g/ml}$.

Administrarea eritromicinei și a derivaților acesteia se face oral și parenteral în doze medii de 1—2 g în 24 ore, cu un maximum de dozaj de 2—4 g, în 24 ore, în cazuri foarte grave.

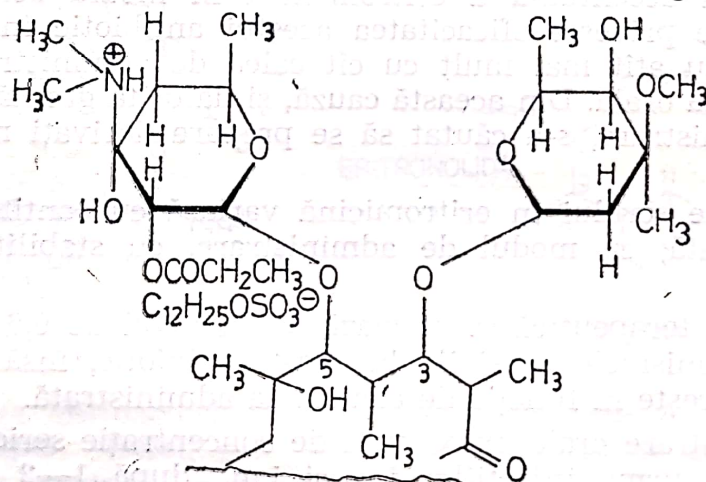
Dozele pentru copii sînt proporționale cu vîrsta.

Tratamentul cu acest antibiotic este limitat și nu trebuie să depășească zece zile, pentru că, tratamente mai îndelungate pot provoca unele tulburări serioase. Dacă tulburările gastrice sînt rare și fără gravitate, eritromicina fiind fără acțiune asupra bacteriilor gramnegative din intestin, și dacă reacțiile de tip alergic determinate de acest antibiotic se întîlnesc foarte rar, în schimb, icterul medicamentos, ca și colecistita acută, sînt fenomene mai grave, consecințe ale unui tratament abuziv și prelungit cu acest antibiotic.

Se condiționează în drajeuri, unguent și unguent oftalmic.

Un număr de derivați ai eritromicinei prezintă avantaje față de eritromicina bază, unele, insolubile în apă, fiind înzestrate cu o stabilitate mai mare în mediu acid, altele, prin solubilitatea lor mare în apă, se pot condiționa sub formă de soluții injectabile.

2.2.2.1.1.1.1. Ilosona, laurilsulfatul de propionileritromicină, estolat de eritromicină, este un derivat insolubil în apă, fără gust, fără miros, cu



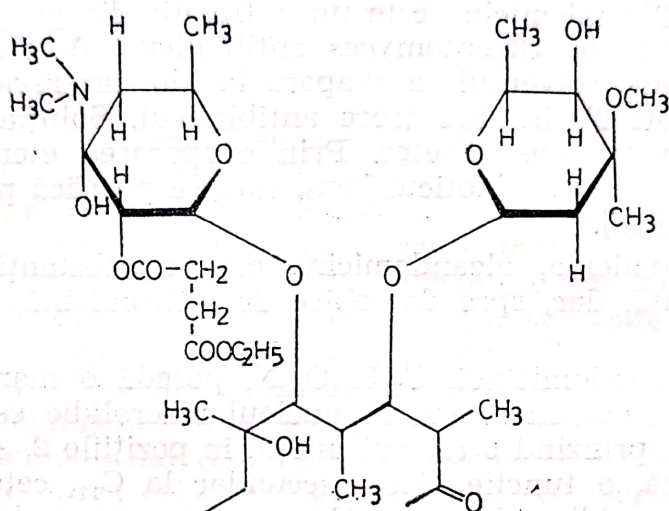
LAURILSULFAT DE PROPIONILERITROMICINĂ

o bună resorbție, stabil în soluții acide. După administrare, acest derivat se hidrolizează în organism și apare în sînge sub formă de eritromicină și de propionat de eritromicină. Prin faptul că este rezistent în mediu acid, laurilsulfatul de propionileritromicină (L.S.P.E.) constituie un remediu mult mai sigur decît eritromicina bază în combaterea diferitelor infecții. Acest derivat posedă un coeficient de absorbție optim. Este caracteristic faptul că permite obținerea de concentrații serice terapeutice, după o oră de la administrare, iar valori maxime, după două la trei ore.

Tot ca derivat extrem de puțin solubil în apă și ceva mai rezistent față de soluțiile acide decât eritromicina bază este:

2.2.2.1.1.2. Stearatul de eritromicină, pulvere albă, microcristalină, inodoră, amară, care se condiționează sub formă de suspensie (1,2 g în 60 ml) sau sub formă de tablete (100 și 250 mg), protejate cu un strat rezistent în mediu acid.

2.2.2.1.1.3. Pe aceeași linie se situează Succinatul de etil și de eritromicină — eritrocin; succinatul de etil — Eritroped, Pediamicina, deri-



SUCCINAT DUBLU DE ETIL ȘI
ERITROMICINĂ

vat insolubil în apă, care se poate administra pe cale orală și pe cale parenterală, în suspensii. Prin administrare orală de 7,5 mg/kg corp se produce o concentrație serică maximă, în decurs de o oră, de 0,32 la 2,5 $\mu\text{g/ml}$, concentrațiile terapeutice menținându-se timp de patru la șase ore. Pentru uzul oral acest derivat se condiționează sub formă de tablete (200 mg) și suspensii (200 mg/5 ml); soluția injectabilă pentru administrare intramusculară conține 50 mg/ml de succinat de etil și de eritromicină și 20 mg/ml de p-aminobenzoat de butil (Butezină), ca anestezic local, în polietilenglicol, ca solvent.

2.2.2.1.1.4. Lactobionatul de eritromicină este un derivat foarte solubil în apă (200 mg/ml), comunicînd soluției un pH în jur de 7 (6—7,5); soluțiile injectabile se pot administra atât pe cale i.v., cît și i.m., realizînd concentrații serice foarte ridicate într-un timp foarte scurt. Se condiționează în flacoane ce conțin 300 mg lactobionat de eritromicină. Soluțiile de 5%, preparate la nevoie în apă distilată se pot injecta i.m. sau, soluțiile mai diluate, i.v. sau în perfuzii.

2.2.2.1.1.5. Tot pe cale i.v. se poate administra, glucoheptonatul de eritromicină. Se condiționează în flacoane, conținînd acest derivat în cantitate echivalentă cu 250 mg eritromicină, soluția se prepară cu apă distilată la nevoie.

Solubilitatea în apă a acestui derivat este satisfăcătoare (10—20 mg/ml), inferioară însă lactobionatului de eritromicină.

Atît lactobionatul, cît și glucoheptonatul de eritromicină, se pot întrebuița și în aplicații locale; de exemplu, glucoheptonatul de eritromicină în asociație cu polimixina B și benzocaina, dizolvate în propilen-glicol, se pot utiliza în soluții administrate sub formă de picături pentru urechi.

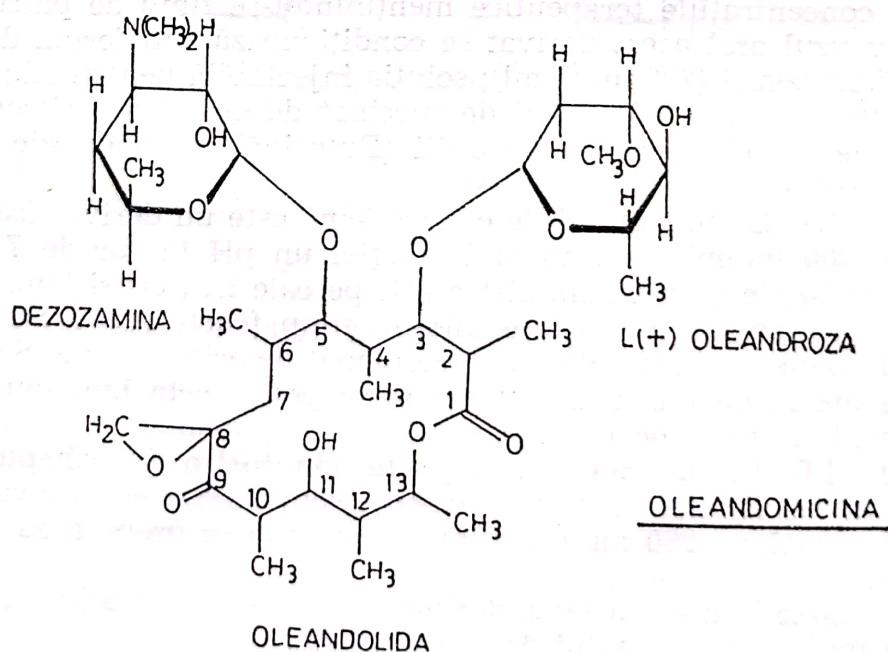
Uneori se poate aplica bolnavilor, în injecții i.m., soluții de eritromicină în carbonat de dietil, fiole de 2 ml, conținînd 100 mg de eritromicină bază.

2.2.2.1.1.2. Oleandomicina este un antibiotic din grupul macrolidelor, izolat din miceliul de *Streptomyces antibioticus*. Acesta se extrage cu metilizobutylcetonă, solventul se evaporă în vid, iar reziduul se agită cu apă acidulată (pH 2), în care trece antibioticul. Soluția acidă se aduce la pH 6,5 și se extrage cu eter. Prin evaporarea eterului rămîne un reziduu constituit din antibioticul brut, care se purifică prin recristalizări din acetat de etil [3].

Ca și eritromicina, oleandomicina este o substanță cu proprietăți bazice, cristalizată, dar, spre deosebire de eritromicină, este stabilă față de acizi.

Molecula oleandomicinei, $C_{35}H_{61}O_{12}N$, posedă o mare asemănare cu aceea a eritromicinei, în sensul că nucleul macrolidic este constituit tot din 14 vîrfuri, cuprinzînd 6 radicali metil, în pozițiile 2, 4, 6, 10, 12 și 13, o funcție lactonă, o funcție alcool secundar la C_{11} , cetonă la C_9 și un ciclu metilen epoxidic, situat la C_8 în afara macrociclului. De ciclul macrolidic sînt atașate glicozidic, la C_3 , L (+) oleandroză, $C_7H_{14}O_4$, și la C_5 , D-desozamina [4].

Ca spectru de acțiune, oleandomicina se aseamănă, pînă aproape de identitate, cu eritromicina; ca intensitate a activității se consideră că



oleandomicina bază este mai puțin activă decât eritromicina și, ca și la aceasta, activitatea oleandomicinei este optimă în limitele unui pH alcalin, în jur de 8.

Activitatea oleandomicinei se exprimă în unități internaționale, o unitate internațională corespunzând la 1,176 μg de oleandomicină, iar standardul internațional conține 850 UI/mg.

Oleandomicina este foarte rapid resorbită, astfel încât se poate decela în sânge la o oră de la administrare, atingând un maximum de concentrație serică după două la trei ore. Concentrațiile serice terapeutice față de germenii sensibili la acest antibiotic se consideră a fi cuprinse între 0,8 și 1,6 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminarea cea mai masivă se face prin bilă și este superioară cu 20—30% eliminării eritromicinei prin aceeași cale. De asemenea o parte din antibiotic se elimină prin urină, de la 3—12% din doza administrată oral și circa 18% din doza primită de bolnav parenteral, timp de 24 de ore.

Calea de administrare cea mai curentă, în cazul acestui antibiotic, este cea orală. Pentru un adult, doza obișnuită este de 1,5—2 g în 24 de ore, dar, în cazuri mai severe de infecții, se poate urca și pînă la 3 g în 24 de ore. La copii doza este în funcție de vîrstă.

Tulburările produse din cauza unui exces de antibiotice sau printr-o administrare îndelungată sînt aceleași ca și la eritromicină.

Triacetiloleandomicina (D.C.I.), Ciclamicina, T.A.O., este un derivat rezultat prin acetilarea celor trei grupări hidroxil, secundar, libere, din oleandomicină, și este mai puțin solubil în apă decât antibioticul de la care provine (sub 1 mg/ml la 25°C; oleandomicina în jur de 5 mg/ml la 25°C). Avantajul acestui derivat constă în faptul că, în afară de lipsa de gust și miros, are o resorbție mult superioară oleandomicinei și o stabilitate mai mare. Substanță cristalizată, P.t. 176° (desc.), $[\alpha]_D^{25} = 23^\circ$ (metanol).

T.A.O. poate produce rezistența unor germeni, de exemplu, a unor tulpini de stafilococ, atunci cînd tratamentul se prelungește. În orice caz, în infecțiile severe, tratamentul are o valoare îndoielnică. De aceea, se recomandă a se administra antibioticul la început în doze suficient de mari, pentru a reduce infecția pînă la apariția rezistenței din partea microorganismului infectant.

Se condiționează în capsule de 125 și 250 mg și suspensii, conținînd 125 mg în 5 ml.

Ca derivat potrivit pentru administrarea pe cale injectabilă se întrebuițează fosfatul de oleandomicină, substanță cu o mare solubilitate în apă (peste 1000 mg/ml la 25°C) și care se poate administra, atît i.m., cît și i.v.

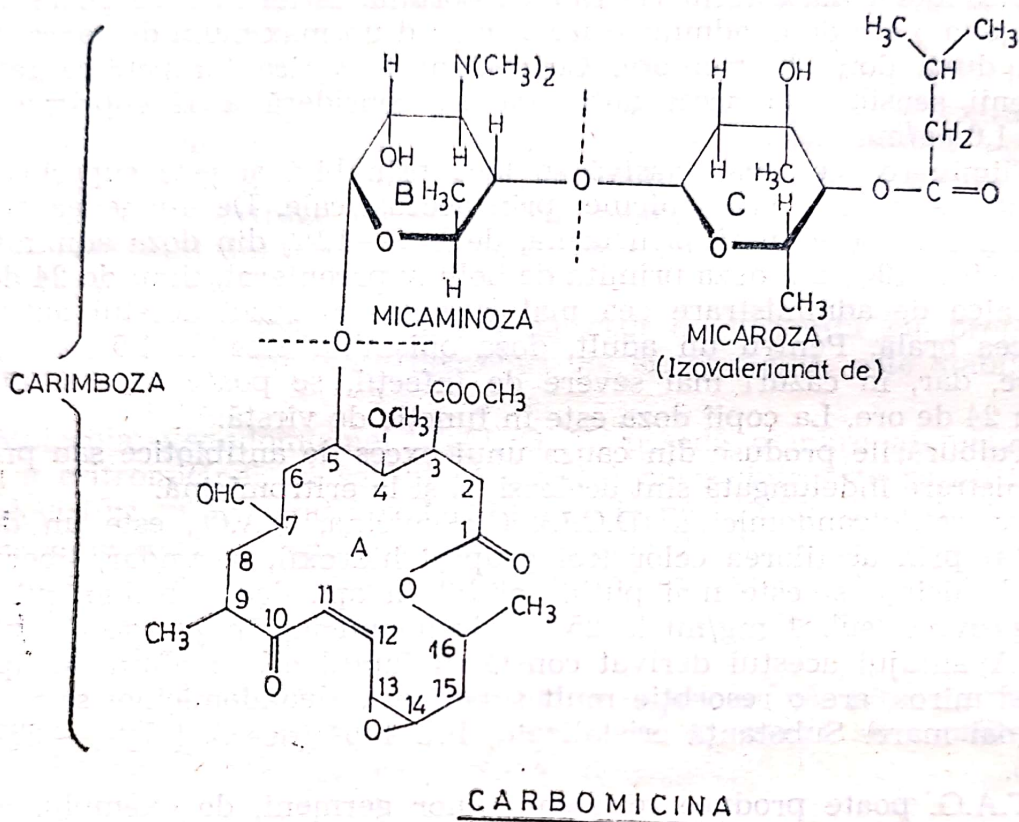
Se condiționează în fiole a cîte 500 mg substanță uscată, se fac diluții în apă distilată, în ser fiziologic sau soluție de glucoză 5%, în așa fel încît concentrația să nu fie mai mare decît 2 mg/ml.

Administrarea i.m. se face asociind, la 500 mg fosfat de oleandomicină, 7,5 ml soluție 1—2% de procaină.

2.2.2.1.1.3. Carbomicina, Magnamicina, este un antibiotic format în timpul fermentației microorganismului *Streptomyces halstedii* și izolat din

bulionul de fermentație, cu un solvent apropiat. Antibioticul brut este purificat din metanol [5]; [6]. P.t. = 214°; $[\alpha] - 58^{\circ}6$ ($c = 1$, în CHCl_3).

Structura acestui antibiotic a fost lămurită [7]. Astfel, molecula carbomicinei, $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{O}_{16}\text{N}$, este constituită dintr-un ciclu macrolidic lactonic, cu 17 vîrfuri, de care este legat glicozidic un dizaharid esterificat cu acidul izovalerianic.



În afară de funcția lactonă, macrolidul conține următoarele funcțiuni sau radicali: două grupări metil (C_9 și C_{16}), o funcție cetonă (C_{10}) și una aldehydă (C_7), o grupare metoxil (C_4), una acil (C_3), o funcție epoxid ($\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$), precum și o dublă legătură ($\text{C}_{11}-\text{C}_{12}$).

La atomul de carbon 5 se află atașat glicozidic un dizaharid, care, prin hidroliză acidă blîndă, eliberează esterul izovalerianic al micarozei ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$); prin hidroliză mai energetică se obține micaminoza, glucid dimetilaminat. Prin metanoliză, carbomicina conduce la un metilglicozid, izovalerilmetilmicarozidul ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$) (C) și, în plus, carimboza ($\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{O}_{12}\text{N}$) (A—B), substanță cristalizată, constituită din macrociclul lactonic și din micaminoză (B).

Din apele mume, rezultate la izolarea carbomicinei, s-a putut separa carbomicina B, care diferă de antibioticul principal prin faptul că funcția epoxid este înlocuită de o dublă legătură ($\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$).

Carbomicina este activă față de germenii grampozitivi și se întrebuițează în cazurile în care aceștia sînt rezistenți la penicilină, inactivă

față de micobacterii, foarte activă în maladiile produse de ricketsii și virusuri mari.

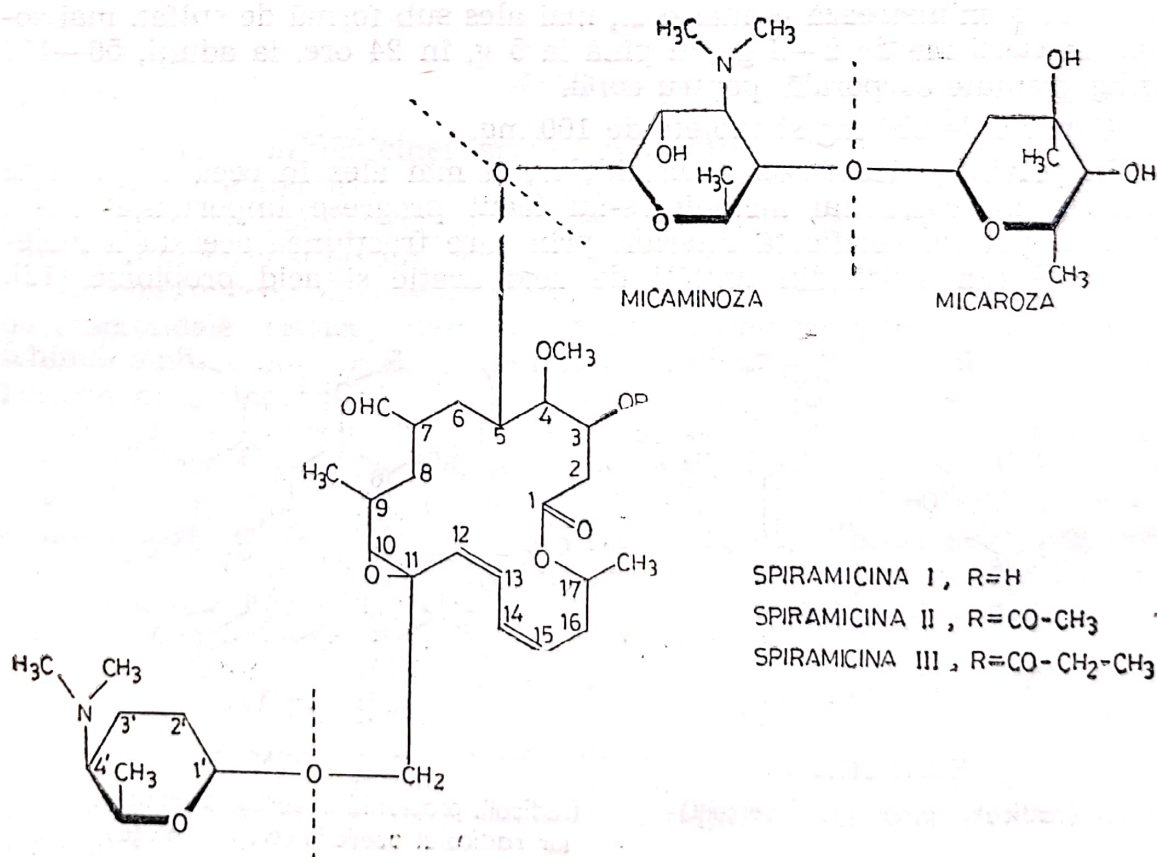
Se administrează pe cale orală și parenterală, doza zilnică este de 2 la 4 g, luată în fracțiuni, la șase ore interval.

2.2.2.1.1.4. Spiramicina (DCI), Rovamicina, Sequamicina, Selectomicina. Antibiotic din grupa macrolidelor, izolat din lichidele de cultură ale microorganismului *Streptomyces ambofaciens* [8.] Prin metode moderne de analiză, în special prin distribuția în contra-curent, s-a putut separa, din spiramicina izolată inițial, trei spiramicine: I, II și III [9], care s-au dovedit a fi identice cu foromicidinele A, B și C, izolate dintr-o specie vecină de *Streptomyces* [26].

Spiramicina se obține prin metode asemănătoare cu cele care s-au expus principal la celelalte macrolide.

Substanță amorfă, de culoare gălbuie, puțin solubilă în apă, solubilă în solvenții organici și în soluțiile diluate de acizi, $[\alpha]_{D}^{20} - 80^{\circ}$ ($c = 1$, metanol).

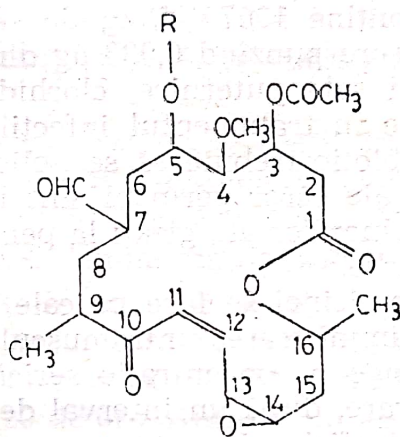
Macromolecula spiramicinei, I, este constituită dintr-un macrociclu lactonic cu treisprezece vîrfuri, de care este legat, la C₅, un dizaharid, constituit din micaroză și micaminoză, ca și în cazul carbomicinei, în plus, la C₁₁, se găsește grefat un rest piranic dimetilaminat, 4-dimetil-amino-5-metil-1-hidroxipiranul, C₈H₁₇O₂N, legat deci în pozițiile 1'—11 printr-o punte metilenoxidică, ceea ce înseamnă că molecula spiramicinei, spre deosebire de celelalte macrolide studiate conține doi atomi de azot.



Verificarea acestei ipoteze s-a realizat studiindu-se utilizarea acizilor: acetic, propionic, piruvic și succinic, marcați cu ^{14}C , în timpul fermentației produse de *Streptomyces erithreus*, constatându-se că pentru elaborarea macrociclului lactonic al eritromicinei, acidul propionic este cel mai mult întrebuintat, într-adevăr, la construirea acestui macrociclu iau parte șapte resturi de acid propionic.

În ceea ce privesc cele două glucide, componente ale eritromicinei, cladinoza și desozamina, se consideră că ele se formează dintr-un număr de glucide obișnuite (glucoză, fructoză), agentul metilant al acestor două glucide, fiind L-metionina [13].

Macrociclul lactonic al oleandomicinei este constituit din șase resturi de acid propionic și un rest de acid acetic.



CARBOMICINA

Biosinteza carbomicinei are o explicație ceva mai complicată, în sensul că, la elaborarea macrolidului lactonic participă, în afară de un rest propionic (C_9 și C_8), mai multe resturi de acid acetic și alții precursori, cum ar fi glucoza și acidul succinic.

În continuare, sînt tratate cîteva antibiotice grupate de regulă, alături de macrolidele clasice; deși nu prezintă omogenitate structurală, în schimb au o omogenitate a activității antibacteriene (mai ales asupra germenilor grampozitivi).

2.2.2.1.1.5. Vancomicina (D.C.I.). Vancocina. Antibiotic care se formează în cursul fermentației produse de microorganismul *Streptomyces orientalis*; din filtratul acestei culturi antibioticul se fixează pe rășini schimbătoare de ioni, din care se eluează cu amestecuri acidulate (acid acetic) de alcool și acetonă. Purificarea vancomicinei brute are loc prin transformarea în picrat sau sulfat al totalului brut, formînd săruri cristaline, din care se recuperează antibioticul [14].

Vancomicina bază este o substanță incoloră, insolubilă în apă, amfoteră, constituită din patru componente active, dintre care una posedă 96—97% din activitatea totală, celelalte trei însumînd restul.

Clorhidratul de vancomicină, sarea cea mai curent întrebuintată, este foarte solubil în apă și în metanol, mai puțin în acetonă, eter și alcooli superiori.



Vancomicina este un agent antiinfecțios, bacteriostatic și bactericid, puternic activ contra cocilor și bacteriilor grampozitivi, în special stafilococi, streptococi, enterococi, pneumococi, *Corynebacterium diphtheriae*, ca și față de actinomicete și spirochete. Este fără activitate asupra bacteriilor gramnegative, micobacteriilor, ciupercilor, virusurilor și protozoarelor. Concentrația activă de vancomicină, pentru a împiedica dezvoltarea agenților infecțioși sensibili, este de 0,5—3 $\mu\text{g/ml}$ ser. pH-ul cel mai favorabil unei activități eficiente se situează în zona alcalină, în jur de 8.

Din punctul de vedere al mecanismului de acțiune antibacteriană, vancomicina inhibă sinteza mucopeptidelor din peretele celulei bacteriene, într-un mod asemănător cu penicilina.

Activitatea acestui antibiotic se determină microbiologic, față de un produs standard, care conține 1007 UI/mg de sulfat de vancomicină, la o unitate internațională corespunzând 0,993 μg din standardul de mai sus.

Din cauza activității sale puternice, clorhidratul de vancomicină a dat rezultate foarte bune în tratamentul infecțiilor severe cu stafilococ, cu rezerva că acest antibiotic trebuie să se aplice numai acelor pacienți cu infecții foarte grave, ale căror germeni sînt rezistenți față de agenții antibiotici comuni sau bolnavilor alergizați la penicilină sau cefalosporine. Vancomicina nu se resoarbe.

Întrebuințarea vancomicinei se face pe cale parenterală, de preferat pe cale intravenoasă, administrarea intramusculară fiind dureroasă. Pe cale intravenoasă se atinge o concentrație serică maximă, după una la două ore de la administrare, după un interval de 12 ore se menține încă o concentrație terapeutică eficientă.

Vancomicina, administrată parenteral, se elimină în cea mai mare parte prin urină, în proporție de 80—90% din cantitatea administrată.

Tulburările determinate de toxicitatea antibioticului sînt foarte rare în terapia de scurtă durată. În tratamentele mai îndelungate se pot constata micșorarea acuității auditive și alterări ale țesutului venos. Din acest motiv, soluția ce se injectează trebuie să aibă o concentrație maximă de 2,5—5 mg/ml.

Se condiționează în fiole, conținînd 500 mg clorhidrat de vancomicină.

2.2.2.1.1.6. Ristocetina (D.C.I.). Riston, Spontina. Este un antibiotic izolat din lichidele de cultură obținute după fermentația produsă de actinomiceta *Nocardia lurida* [15]. Este un amestec de ristocetină A 70% și ristocetină B 30%, ultima fiind de trei—patru ori mai activă.

Pulvere sau cristale, incolore sau galben-brune, fără miros, solubile în apă, aproape insolubile în solvenții organici. S-au preparat cei doi sulfati: sulfatul de ristocetină A $[\alpha]_D^{25} -144^\circ$ la -149° . Ristocetina se dizolvă în soluții acide, în care este destul de stabilă, nu este solubilă în soluții alcaline, care o degradează.

Este un antibiotic cu acțiune bactericidă, avînd o activitate optimă la pH 5—7, la pH-uri superioare, ristocetina se inactivează.

Activitatea ristocetinei se stabilește față de o substanță etalon care conține, pentru 1 mg de substanță, 1000 unități ristocetină A.

Acest antibiotic nu este resorbit pe cale orală și, din această cauză, se administrează numai pe cale intravenoasă, pe această cale se obțin nivele sanguine ridicate, la două, trei ore de la administrare; după o doză unică de 500 mg antibiotic se obține o concentrație ce variază de la 5—50 $\mu\text{g/ml}$.

Acțiuni secundare apar destul de des, sînt legate de doza administrată și de durata de tratament. Pot apare modificări ale formulei sanguine, reacții alergice, tromboflebite, dacă se injectează soluții prea concentrate.

Fiind un antibiotic, care poate produce tulburări secundare supărătoare, se va administra cu precauție: 2 g în 24 de ore, în infecțiile de gravitate medie, 4—5 g, în infecțiile grave, în doze fracționate.

Firole conținînd substanță uscată, ce corespunde activității a 500 mg ristocetină A.

2.2.2.1.1.7. Acidul fusidic (D.C.I.) 16-acetil-3,11,16-trihidroxi-4,8,10,14-tetrametil-17-(1'-carboxi-isohept-4'-eniliden) ciclopentanperhidrofenantren, $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_6$. Antibiotic care se formează în urma fermentației speciei *Fusidium coccineum*, de unde și denumirea de acid fusidic.

Operația de fermentație are loc la o temperatură de 24°, la pH 6,5—7,5, într-un mediu de cultură ce conține, între altele, zaharoză și „corn-steep”, productivitatea maximă, în condițiile culturilor sumerse, atingîndu-se după circa 120 de ore. Antibioticul este extras din bulionul de cultură limpede, la pH 5, cu metilisobutilcetonă; soluția, care conține acidul fusidic, se concentrează, iar concentratul este extras cu o soluție alcalină, la pH 11. Prin acidulare, la pH 6, acidul fusidic precipită, apoi este extras cu benzen. Soluția se evaporă la sec, iar reziduul se purifică din amestec de etanol și benzen.

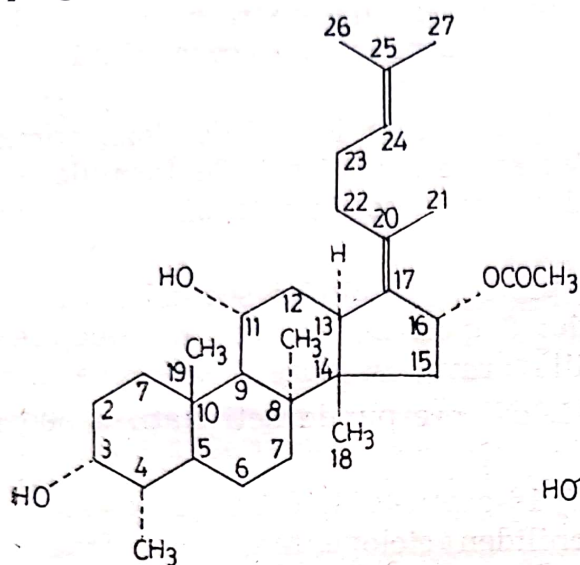
Produsul rezultat prin concentrare reține benzen. Pentru eliminarea acestuia se dizolvă în alcool etilic, se concentrează la presiune redusă, la consistență de sirop, din care, prin tratare cu eter, se obține produsul cristalin.

Acidul fusidic, obținut pentru prima oară de Godfredesen 1962 [23], în stare pură, are următoarele proprietăți: P.t. = 192—193° $[\alpha]_D^{20}$ —9° (cloroform) este greu solubil în apă, eter și hexan, ușor solubil în cloroform, etanol, dioxan și piridină. Din benzen, acetonă și metanol formează cristale solvate.

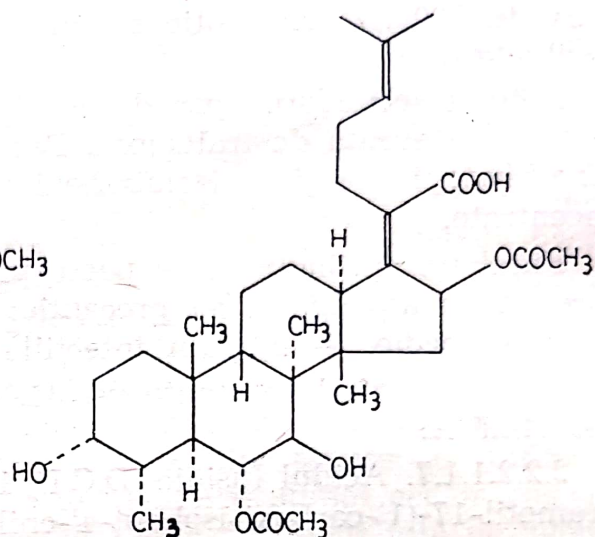
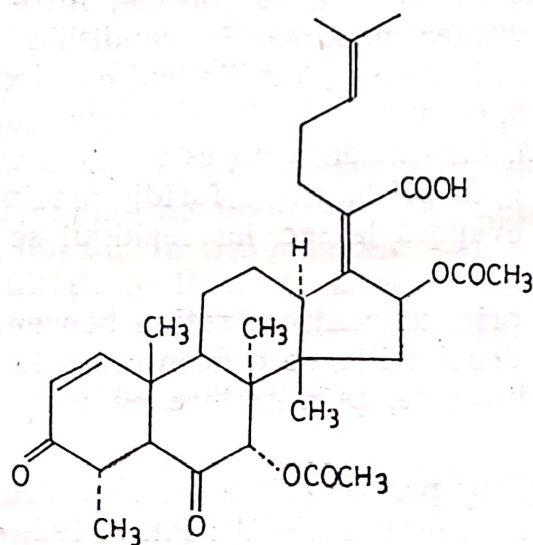
Acidul fusidic se întrebuintează sub formă de sare de sodiu (Fucidina): se dizolvă într-un amestec de metanol și acetonă, se neutralizează, în prezență de albastru de bromfenol, cu o soluție de hidroxid de sodiu 33% și se adaugă acetonă. Fusidatul de sodiu cristalizează cu 1/2 moleculă apă de cristalizare.

Molecula acidului fusidic se deosebește de celelalte antibiotice prin structura sa steroidică particulară, ce diferă de cea a hormonilor prin

lipsa radicalului metil de la C_{13} . Acidul helvolic sau fumigacina, din *Aspergillus fumigatus*, și cefalosporina P_1 , au structuri similare:



ACID FUSIDIC

CEFALOSPORINA P_1 

ACID HELVOLIC

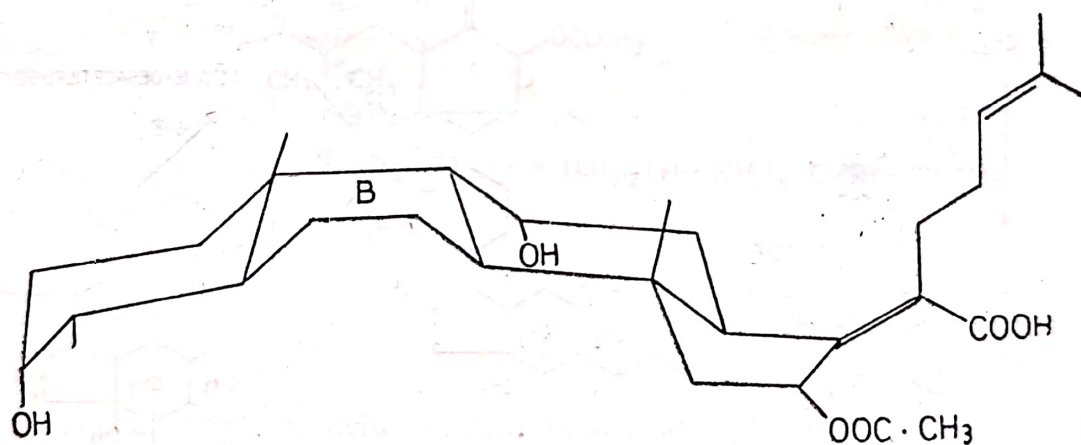
Nucleul ciclopentanperhidrofenantrenic poartă două funcțiuni hidroxil, ambele în poziția α , la C_3 și C_{11} , la C_{16} substituția rezidă tot într-o grupare alcool, care este însă esterificată cu acidul acetic. La C_{17} se găsește atașat, printr-o dublă legătură, un lanț lateral nesaturat, acidul 6-metilhept-5,6-en-1-carboxilic.

În tabelul de mai jos se găsesc reunite câteva constante ale acidului fusidic și a unora dintre derivații lui mai importanți, dintre care unii

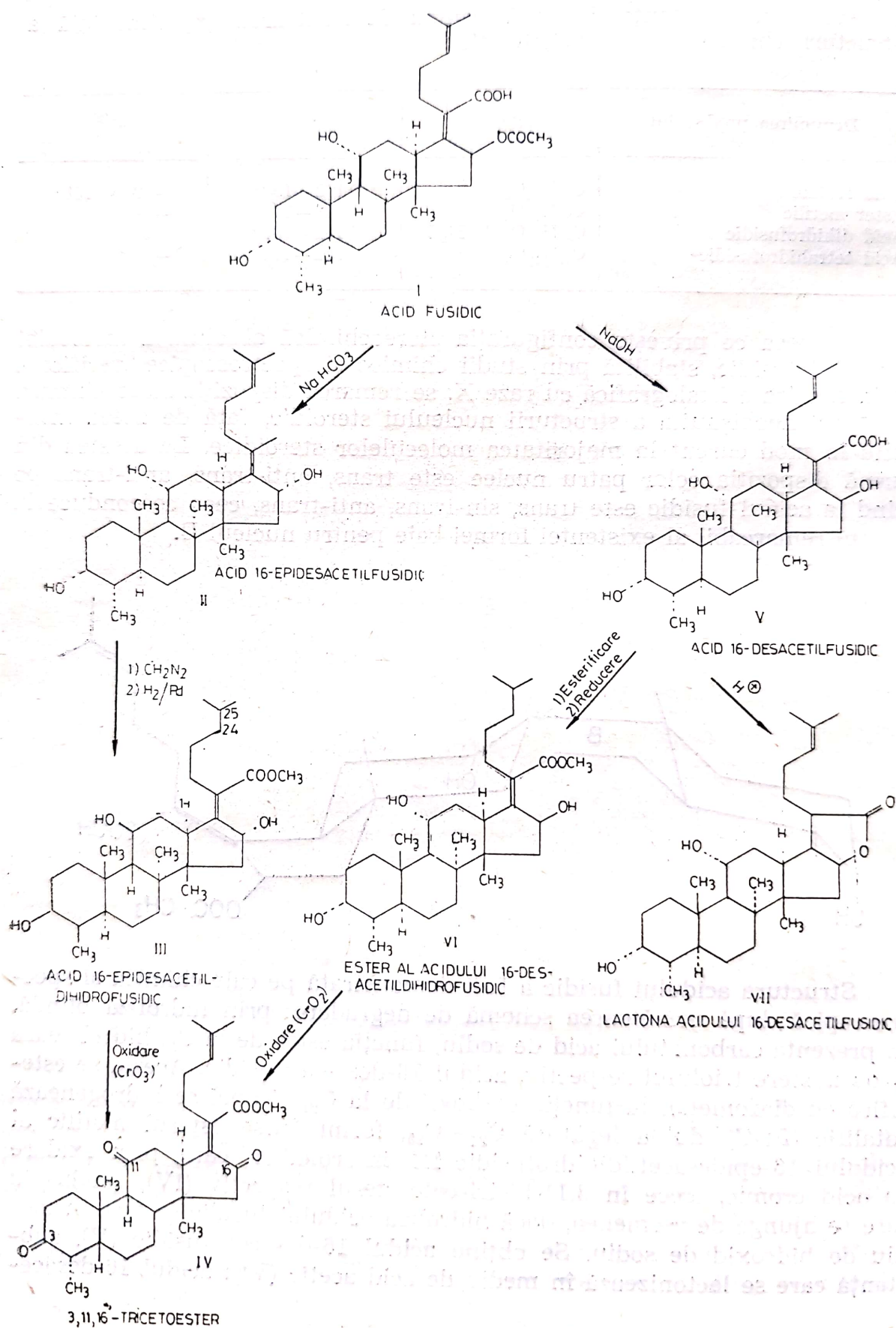
au servit ca substanțe de bază pentru demonstrarea experimentală a structurii chimice a acestui antibiotic.

Denumirea produsului	Formula globală	Pt.	$[\alpha]_D^{20}$
Acid fusidic	$C_{31}H_{48}O_6$	192–193°	– 9°(CHCl ₃)
Ester metilic	$C_{32}H_{50}O_6$	153–154°	– 14°
Acid dihidrofusidic	$C_{31}H_{50}O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$	182–183°	0
Acid tetrahidrofusidic	$C_{31}H_{52}O_6$	172–173°	– 64°

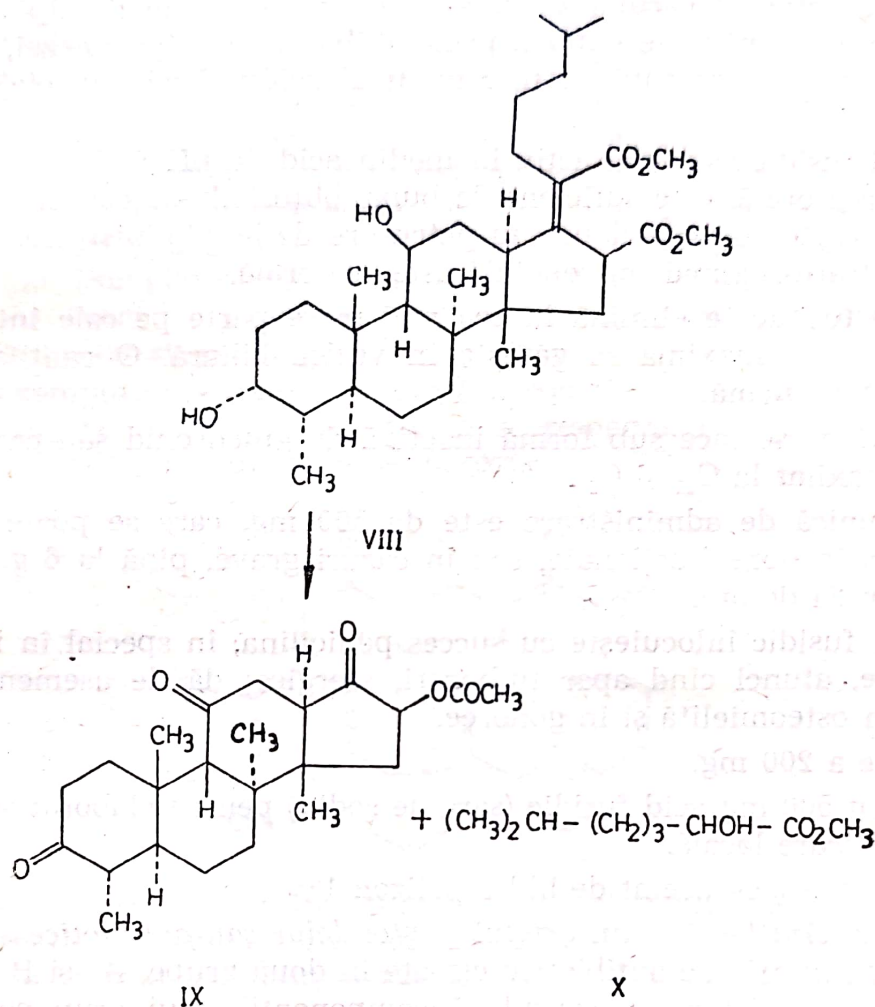
În ceea ce privește configurația stereochemică absolută a moleculei acidului fusidic, stabilită prin studii chimice și spectroscopice, verificată prin analiza cristalografică cu raze X, se remarcă dispoziția stereochemică cu totul neobișnuită a structurii nucleului steroidic, față de aceea întâlnită în mod curent la majoritatea moleculelor steroidice. La acestea din urmă dispoziția celor patru nuclee este trans, anti-trans, anti-trans pe cînd la acidul fusidic este trans, sin-trans, anti-trans, ceea ce conduce la faptul remarcabil al existenței formei baie pentru nucleul B.



Structura acidului fusidic a fost demonstrată pe cale chimică și spectroscopică după următoarea schemă de degradare: prin hidroliza blîndă, în prezența carbonatului acid de sodiu, funcția ester de la C₁₆ hidrolizează și dă naștere triolului respectiv, acidul 16-desacetilfusidic. Acesta se esterifică cu diazometan la funcția carboxil de la C₂₁ și apoi se hidrogenează catalitic (Pt-C) dubla legătură C₂₄—C₂₅, formîndu-se esterul metilic al acidului 16-epidesacetildihidrofusidic III, intermediar, care, prin oxidare cu acid cronic, trece în 3,11,16-tri-cetoesterul respectiv (IV), produs la care se ajunge de asemenea, dacă hidroliza acidului fusidic se face în mediu de hidroxid de sodiu. Se obține acidul 16-desacetilfusidic (V), substanță care se lactonizează în mediu de acid acetic (VI); acidul 16-desace-



tilfusidic, în două faze, prin esterificare și apoi reducere, formează esterul metilic al acidului 16-desacetildihidrofusidic VII și apoi, prin oxidare cu acid cronic, trece în 3,11,16-tricetoester IV.



Esterul metilic al acidului dihidrofusidic (VIII), prin ozonoliză, urmată de reducere cu zinc și acid acetic, își fragmentează molecula, rupându-se la dubla legătură dintre C_{17} și C_{20} , formînd esterul metilic al acidului 2-hidroxi-6-metilheptanoic (X) și o tricetonă steroică 3,11,17 acetilată la C_{15} (IX), ceea ce dovedește poziția, la C_{17} , a lanțului lateral [20].

Activitatea antibacteriană a acestei substanțe influențează germenii grampozitivi și, în special, speciile de stafilococ, chiar asupra celor rezistente la penicilină. Streptococii sînt ceva mai puțin sensibili la acid fusidic și este necesară o doză aproape de zece pînă la o sută de ori mai mare, decît aceea care inhibă creșterea stafilococului: 0,04—0,5 $\mu\text{g/ml}$, adică 4,2—3,6 $\mu\text{g/ml}$ pentru streptococ. Cele două specii de *Neisseria* (*N. meningitidis* și *N. gonorrhoeae*) sînt de asemenea destul de sensibile, dar cel mai sensibil este *Corynebacterium diphtheriae*, 0,004—0,005 $\mu\text{g/ml}$. Se constată o sensibilitate la acidul fusidic a germenilor care produc tuberculoza

(M. tuberculosis) 0,5—1,6 $\mu\text{g/ml}$ și cangrena gazoasă (*Clostridium* sp.) 0,02—05 $\mu\text{g/ml}$.

Germeii gramnegativi, ca și ciupercile, sînt rezistenți la acțiunea acestui antibiotic, al cărui mecanism antibacterian este de tip bacteriostatic. Acest mecanism se explică prin inhibarea proteinogenezei, rezultat al întreruperii transferului de informații al acidului ribonucleic la ribosomi.

Acidul fusidic este mai activ în mediu acid, la pH 6. Resorbția după administrarea orală, este suficient de bună, obținîndu-se concentrații sanguine satisfăcătoare după două sau patru ore de la administrare, iar calea de administrare cea mai convenabilă este cea orală.

Acidul fusidic se elimină în cea mai mare parte pe cale intestinală, dar concentrația maximă se găsește în vezica biliară. O cantitate mică se elimină prin urină.

Eliminarea se face sub formă inactivă de glucuronid sau ca acid fusidic dicarboxilat la C_{21} și C_{27} .

Doza unică de administrare este de 500 mg, care se poate mări la 1,5 g zilnic, în doze fracționate, sau în cazuri grave, pînă la 6 g, în două fracțiuni, în 24 de ore.

Acidul fusidic înlocuiește cu succes penicilina, în special în infecțiile stafilococice, atunci cînd apar tulburări, alergice; dă de asemenea bune rezultate în osteomielită și în gonoree.

Tablete a 200 mg.

Fiole cu 500 mg acid fusidic (sare de sodiu) pentru elaborat soluții de 0,5%, în aplicare locală.

Unguent 2% cu acetat de hidroclortizon 1%.

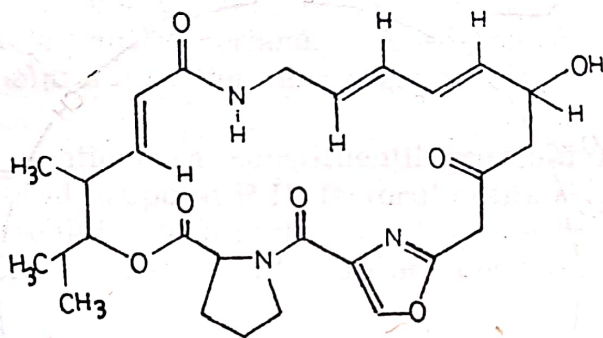
2.2.2.1.2. Antibiotice din grupul peptolidelor sau antibiotice sinergice. Cuprinde un număr de antibiotice clasate în două grupe, A și B, avînd o trăsătură caracteristică, în sensul că componenții unui grup potențează activitatea antibacteriană a constituenților din celălalt grup. Pentru a exemplifica mai concret cele de mai sus, se poate menționa că antibioticele din grupul A au o concentrație minimă inhibitorie în jur de 2 $\mu\text{g/ml}$, cele din grupul B de 7 $\mu\text{g/ml}$, iar amestecul lor de părți egale acționează în același sens, la 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Se creează o veritabilă acțiune sinergică între antibioticele, componente ale celor două grupe, de unde și denumirea de antibiotice sinergice conferită acestor antibiotice; unii specialiști le numesc peptolide, după structura lor chimică, macromolecula lor conținînd grupările peptidă și lactonă.

Printre componenții grupului A se pot menționa următoarele antibiotice: osteogricina A, vernamicina A, pristinamicina I_A , mikamicina A, stafilomicina M_1 , și alți componenți minori. Din grupul B fac parte osteogricina B și G, vernamicina B, pristinamicina I_B , stafilomicina S, etamicina etc.

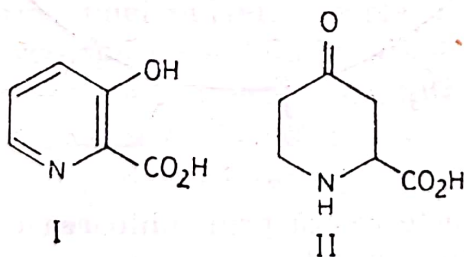
Antibioticele sinergice se formează ca rezultat al procesului de fermentație al unor specii de *Streptomyces*, dintre care menționăm în principal: *S. virginiae*, *S. ostreogriseus*, *S. loidensis*.

Din mediul de fermentație antibioticele sinergice se pot extrage cu solvenți organici corespunzători, iar concentratul, obținut după evaporarea solventului, se precipită cu eter de petrol. Pentru separarea antibioticelor din grupul A se recurge fie la recristalizarea din acetat de etil, fie la extracția în contra-curent lichid-lichid. Antibioticele din grupul B, slab bazice, se pot separa fie prin extragerea lor dintr-un solvent organic nemiscibil cu soluții apoase acide, fie cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni; se mai poate întrebuița, după caz, extracția în contra-curent, lichid-lichid. Dar pentru scopuri practice se preferă obținerea unui amestec al constituenților grupelor A și B, de regulă prezenți în proporție de 80 și respectiv 20 părți.

Un exemplu de structură chimică a constituenților din grupa A este ostreogricina G, în macrociclul căreia se remarcă, în afară de gruparea lactonă, ciclurile pirol, din prolină, și oxazol:



Caracteristică pentru structura antibioticelor sinergice din grupul B este prezența permanentă în molecula lor a acidului 3-hidroxipicolinic sau acid 3-hidroxi-2-piridincarboxilic (I), acid legat de macromolecula



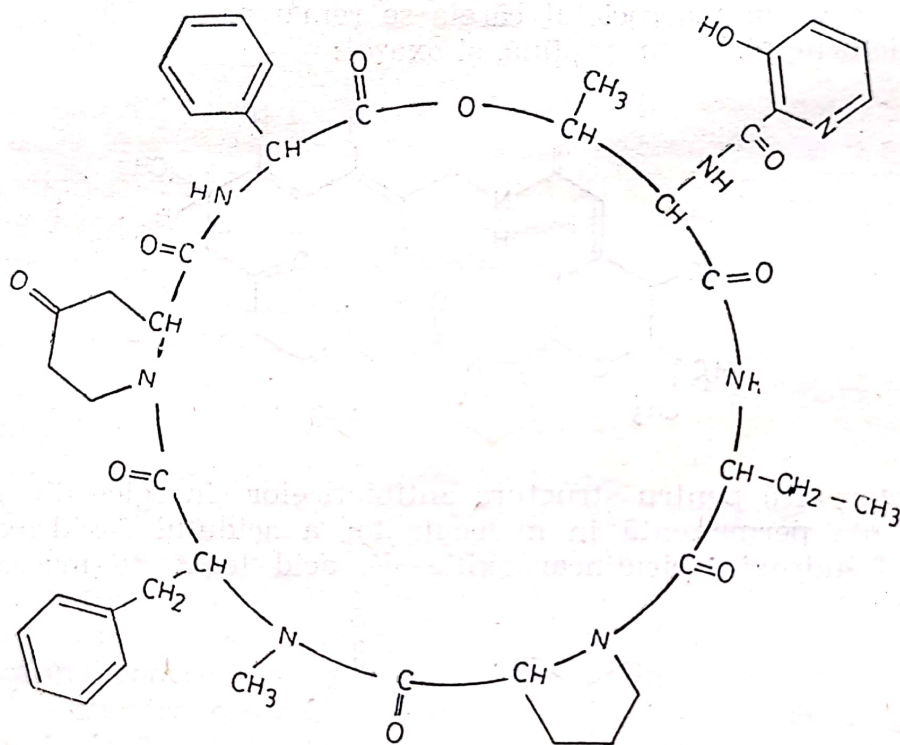
ciclică, cu caracter peptidic. Prin hidroliza acestor antibiotice, în afară de acidul 3-hidroxipicolinic s-au mai identificat alți aminoacizi ca (-) fenilglicocolul, (-)prolina, (-)treonina, acidul (-)4-oxopipecolinic sau acidul (-)4-oxo-2-piperidincarboxilic (II) și glicocol. Ca exemplu de structură a unui antibiotic din grupa B, se menționează stafilomicina S.

Dintre antibioticele sinergice se vor studia două dintre cele mai curenț întrebuițate și mai binecunoscute: virgimicina și pristinamicina.

2.2.2.1.2.1. Virgimicina (D.C.I.), Stafilomicina, Virginiamicina, antibiotic produs de o specie de *Streptomyces*, înrudită cu *Streptomyces virginiae*. Este constituit dintr-un amestec de stafilomicină M_1 (circa 75 %), M_2 (5 %) și S (5 %) [16], [17], [18], [19]. Pulvere amorfă, P.t. = 138 – 140° (desc) $[\alpha]_D^{20} - 124$ (c = 0,5 etanol), puțin solubilă în apă și în acizi diluați, solubilă în soluțiile alcaline cu descompunere. Separarea componentelor virgimicinei s-a realizat prin cromatografie pe hârtie, iar stafilomicina S a putut fi izolată în stare de puritate [18].

2.2.2.1.2.2. Stafilomicina M_1 , $C_{28}H_{36}O_8N_3$, pulvere de culoare galbenă-brună, P.t. = 165 – 167° (desc), $[\alpha]_D^{20} - 190^\circ \pm$ (c = 0,5 etanol), relativ puțin solubilă în solvenții organici, cu excepția cloroformului și dimetilformamidei în care este foarte solubilă, practic insolubilă în eter de petrol.

2.2.2.1.2.3. Stafilomicina S, $C_{43}H_{49}O_{10}N_7$, cristale P.t. = 240–242°, $[\alpha]_D^{20} - 28^\circ$ (c = 1 etanol), aceeași solubilitate ca și stafilomicina M_1 .



Virgimicina se caracterizează prin inhibarea creșterii cocilor și bacteriilor grampozitive. În concentrații mai mari, antibioticul devine bactericid. Germenii gramnegativi sînt rezistenți la acest antibiotic dar se poate menționa și o acțiune tuberculostatică în concentrații de 1,5–20 $\mu\text{g/ml}$.

Activitatea optimă se manifestă la pH-ul 6; în mediu alcalin antibioticul și-o pierde.

Reacțiile secundare apar sub formă de tulburări gastrointestinale. Prin aplicare locală, stafilomicina poate determina alergia de contact.

Se administrează 2 g, ca doză de atac, și 1 g, ca doză de întreținere, în 24 de ore, pe cale orală în tulburări gastrointestinale.

Forme farmaceutice: fiole de 50 mg., tablete a 250 mg, unguent 0,5%, soluție oftalmică și pulvere.

2.2.2.1.2.4. Pristinamicina (D.C.L.), Piostacina, 7293 R.P., este o substanță diferită de aceea a tuturor antibioticelor cu activitate antibacteriană utilizate curent în terapie, în sensul că, pe când activitatea antibacteriană a acestora din urmă se datorește unui produs unic, bine definit, pristinamicina își datorește activitatea, sinergiei unui amestec de două categorii de constituenți prezenți în același produs; constituenții, luați în mod separat, au o activitate individuală relativ mai slabă. Astfel, pristinamicina constituie un model și un foarte convingător exemplu din categoria antibioticelor sinergice. Compoziția amestecului, căruia i s-a dat numele de pristinamicină, acționează asupra microorganismelor, într-un mod particular și original, astfel încât unul din constituenți inhibă dezvoltarea stafilococului blocând sinteza proteinelor, foarte probabil la nivelul ribosomilor, celălalt micșorează sinteza proteinelor, a acizilor nucleici și ale membranelor celulare. Această asociație a celor doi constituenți, prin acțiunea lor antibacteriană, care se completează atât de bine, explică slaba frecvență a apariției microorganismelor rezistente, în special a stafilococilor.

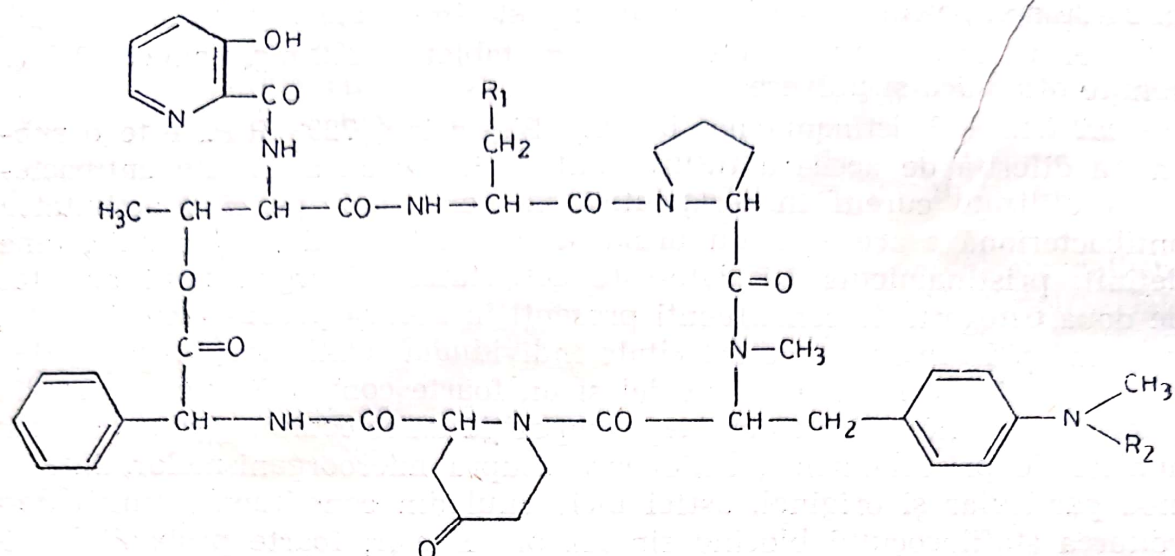
Se mai poate menționa că, constituenții grupului PI reprezintă factorul sinergizant, cei ai grupului P II, factorul antibiotic, iar sinergia antibacteriană a amestecului este atât de natură bacteriostatică cât și bactericidă, pe când aceea a constituenților nu are decât un caracter bacteriostatic.

Pristinamicina, elaborată de *Streptomyces pristinae spiralis* (N.R.R.L. Nr. 2958), microorganism izolat dintr-un pământ recoltat din republica Argentina, este produsă după tehnicile clasice prin fermentație submersă. Se extrage din masa fermentară cu solvenți apropiați, se purifică, și se prezintă sub forma unei pulveri amorfe de culoare albicioasă, sau galben deschisă, nehidrosopică, solubilă în apă și în metanol.

Pulverea are reacție bazică, și este constituită din patru componente: pristinamicina I_A, identică mikamicinei B, ostreogricinei A și vernamicinei B; pristinamicina I_B, identică ostreogricinei B₂ și vernomicinei B, pristamicina II_A și pristamicina II_B.

Constituenții din grupa I sînt ciclopeptide conținînd funcția lactonă, avînd un caracter amfoter; cei din grupa II_B sînt substanțe neutre, tot de tip macrolidic. Cei doi constituenți se pot separa prin metodele indicate anterior, adică prin extracție în mediu acid, iar fiecare se poate fracționa prin metoda de distribuție în contra-curent. Cercetările analitice efectuate situează pristamicina în clasa peptolidelor, sau a antibioticelor sinergice alături de stafilomicină, ostreogricină, sinergistină etc.

Formula pristamicinelor este următoarea:

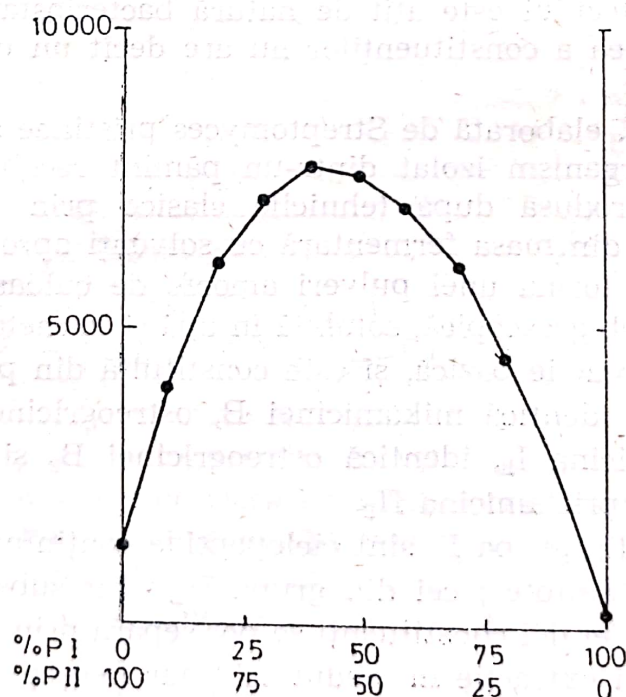


PRISTINAMICINA

IA: $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = CH_3$

IB: $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = H$

În ceea ce privește antibioticul, proprietățile constituenților grupelor I și II sînt apropiate de acelea corespunzătoare sinergiei maxime. Compoziția optimă a amestecului este exprimată prin figura de mai jos, care reprezintă „curba de sinergie”, indicînd activitatea față de stafilococ,



Compoziția cea mai favorabilă, corespunzînd la circa 50% în P I și P II, determină activitatea remarcabilă a pristinamicinei, atît in vitro cît și in vivo.

Din studiile realizate asupra celor doi constituenți cu privire la stabilitate, solubilitate și viteză de dializă, efectuate într-un mediu stomacal și intestinal, artificial, rezultă că pristinamicina I_B are o bună stabilitate, o solubilitate mai redusă și un coeficient de dializă mai puțin favorabil decât pristinamicina I_A. Aceasta explică de ce, in vivo, când pristinamicina este administrată oral, pristinamicina I_A are o resorbție mai bună decât pristinamicina II_B [24].

Compozenții acestui grup de antibiotice acționează inhibind creșterea cocilor și bacteriilor grampozitive, în cantități de fracțiuni de $\mu\text{g/ml}$; se citează tulpini rezistente de streptococ și stafilococ. Bacteriile gram-negative, protozoarele, virusurile și ciupercile nu sînt influențate de aceste antibiotice. Bacilul tuberculos este sensibil la concentrații mai mari, de 1,5—20 $\mu\text{g/ml}$.

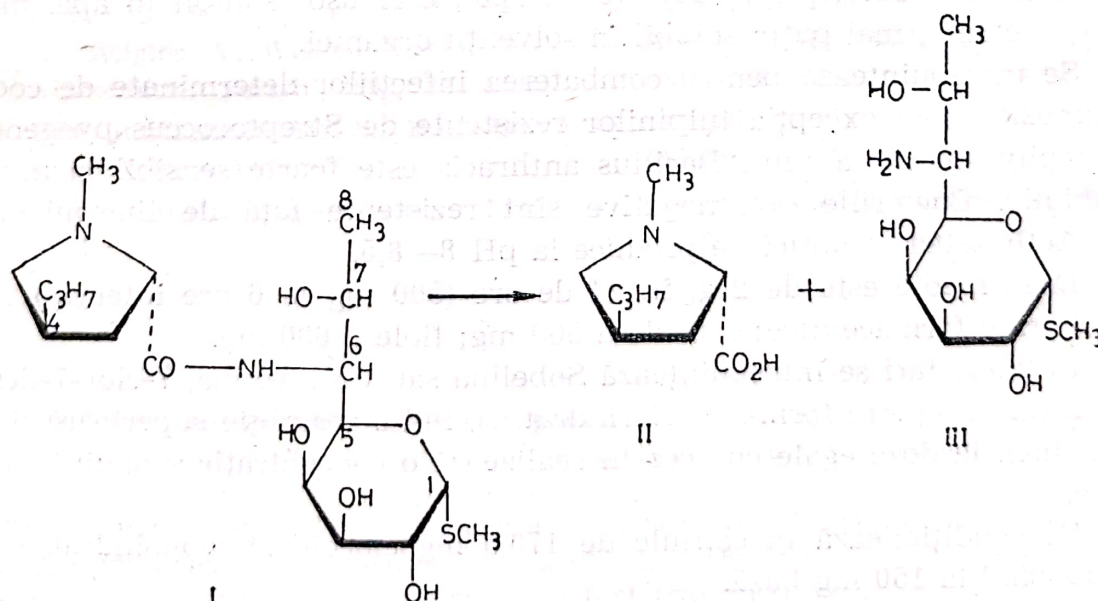
Microorganismele grampozitive, rezistente la acțiunea eritromicinei, sînt sensibile față de antibioticele sinergice.

Prin administrare orală se obțin concentrații serice reduse, astfel, la administrare de 2 g pristinamicină, se obține, pe timp de patru ore, o concentrație medie de 0,2—3,9 $\mu\text{g/ml}$.

Eliminarea se face prin urină, iar reacțiile secundare se traduc prin tulburări intestinale, diaree etc.

Pristinamicina se condiționează în tablete a 250 mg, administrîndu-se la adulți, 8—12 tablete, în 24 de ore, în trei sau patru reprize, iar copiilor, 50—100 mg/kg, în patru la șase doze. Deoarece absorbția antibioticului este foarte redusă cînd este administrat oral, se dă preferință administrării locale, în pulveri sau soluții, în concentrații de 1,25 mg/ml, în unguente, soluții de inhalat în proporție de 6,2 mg în 5 ml.

2.2.2.1.2.5. Lincomicina (I) (D.C.I.). Lincocina., $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}$, 6,8-dideoxi-6-trans-(1'-metil-4'-propil-L-2'-pirolidincarboxamido) -1-metiltio-D-



eritro-a-D-galaoto-octopiranozid, este un antibiotic produs de *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* [20], [21]. Structura chimică a fost determinată de Hoeksema și colab., [22].

Acest antibiotic este reprezentantul unei noi clase de substanțe, caracterizată prin prezența acidului higric, substituit și legat printr-o grupare amidă de un rest glucidic, conținând sulf: etanol-6-amino- α -tio-octapiranozidul.

Gruparea amidă se poate ușor scinda, obținându-se, prin hidrazinoliză, metil- α -tiolincosamina (III) și, prin hidroliză acidă, un aminoacid, acidul trans-4-n-propilhigric (II).

Extinderea studiilor de semisinteză a acestei noi molecule au dus la câteva rezultate importante. Astfel, dacă gruparea hidroxil de la C₇ este înlocuită cu clor, produsul obținut este mai activ in vitro decât antibioticul natural. De asemenea, înlocuirea grupării propil de la C₄ din nucleul pirolidinic conduce la mărirea activității antibacteriene, care este maximă când substituția se realizează cu n-pentil sau n-hexil; în acest caz activitatea se mărește de circa zece ori, in vitro, și de circa 1,4 ori, in vivo. Introducerea unui radical etil la atomul de azot pirolidinic, în loc de gruparea metil, reduce mult activitatea in vitro a substanței rezultate față de germenii grampozitivi, dar o mărește de circa opt ori față de germenii gramnegativi. Unii derivați clorurați ai lincomicinei manifestă o activitate antimalarică, după cum s-a observat în cercetările experimentale.

Lincomicina nu se întrebuintează sub formă de bază, fiind mai puțin stabilă decât clorhidratul, care constituie medicamentul curent utilizat.

Clorhidratul de lincomicină, C₁₈H₃₄O₆N₂S.HCl.1/2H₂O, Lincocina, cristale, P.t. 145—147°, $[\alpha]_D^{25} +137^\circ$ (c=1, apă), este ușor solubil în apă, metanol și etanol, mai puțin solubil în solvenții organici.

Se întrebuintează pentru combaterea infecțiilor determinate de cocci grampozitivi, cu excepția tulpinilor rezistente de *Streptococcus pyogenes* și *Staphylococcus aureus*. *Bacillus anthracis* este foarte sensibil la acest antibiotic. Bacteriile gramnegative sînt rezistente față de lincomicină.

Activitatea sa optică se produce la pH 8—8,5.

Doza medie este de 2 g, în 24 de ore (500 mg la 6 ore interval).

Forme farmaceutice: capsule a 500 mg; fiole a 600 mg.

În unele țări se întrebuintează Sobelina sau Clinimicina, 7-clor-7-des-oxilincomicina, sub formă de clorhidrat. Avînd o resorbție superioară lincomicinei, la doze egale cu aceasta realizează o concentrație sanguină mai mare.

Se condiționează în capsule de 170,5 mg clorhidrat monohidrat, corespunzînd la 150 mg bază.

BIBLIOGRAFIE

1. Mc. Guire J.M., Bunch, R.L., Anderson, R.C., Boaz, H.E., Flynn G.H., Powell H.M., Smith T.M., — Antibiotics a. Chemotherap., 1952, 2, 281.
2. Flynn E.H., Sigal M.V., Wiley P.F., Gerson K., J.Am. Chem. Soc., 1954, 76, 3121.
3. Sobin B.A., Routien J.B., Lees T.M., — Brevet SUA nr. 2757123—1956.
4. Hochstein F.A., Els E., Celmer W.D., Shapiro B.L., Woodward R.B., J.Am. Chem. Soc., 1965, 87, 4662.
5. Tanner F.W., English J.P., Lees T.M., Routien J.B., Antibiotics a. Chemotherap., 1952, 2, 441.
6. Pagano J.F., McKee J.B., Weinstein L., *ibid.*, 1953, 3, 899.
7. Kuehne M., Benson B.W., J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 4660.
8. Pinnert-Sindico S., Minet L., Preud'homme J., Cosar R., Antibiot., Ann., 1955, p. 724.
9. Paul R., Tchelitcheff S., Bull. Soc. France, 1957, 443.
10. Huber G., Wallhaeusser K.H., Fries L., Steigler A., Weiden Mueller H., Arzneimittel Forsch. 1962, 12, 1191.
11. Paul R., Tchelitcheff S., Bull. Soc. Chim. France, 1965, 650.
12. Woodward R.B., Angew. Chem., 1956, 68, 13.
13. Corcoran J.W., J. Biol. Chem., 1961, 235, 27.
14. Mc Cormick M.H., Stark W.M., Pittenger G.E., Pittenger R.C., McGuire Antibiot. Annual, 1955—1965, p. 606.
15. Philip J.E., Schenk J.R., Hargie M.P., *ibid.*, 1956—1957, p. 199.
16. De Somer P., Van Dijck T., Antibiot. a. Chemotherap., 1955, 5, 632.
17. De Somer P., Van de Voorde H., Antibiot. Med., 1957, 4, 786.
18. Vanderhaeghe H., Van Dijck P., Parmantier G., Antibiot. a. Chemotherap., 1957, 7, 606.
19. Van Dijck P., Vanderhaeghe H., De Somer P., *ibid.*, 1957, 7, 625.
20. Mason D.J., Dietz A., Deboer C., Antimicrob. Agents a. Chemotherap., 1962, p. 554.
21. Herr R.R., Bergy M.E., *ibid.*, 1962, p. 560.
22. Hoeksema H., Bannister B., Birkenmeyer R.D., Kagan F., Magerlein B.J., Mac Kellar F.A., Schroeder W., Slomp G., Herr R.R., J. Am. Chem. Soc., 1964, 86, 4223.
23. Gotfredsen W.O., Vangedal S., Tetrahedron, 1962, 18, 1029.
24. Preud'Homme J., Tarridec P., Belloc A., Rev. de Médecine, 1969, 9, 619.

2.2.2.2. Antibiotice active cu preponderență față de germenii gram-negativi. Acest grup de antibiotice, constituit din kanamicină, neomicină și paromomicină, ar putea, prin structura lor chimică și acțiunea antibacteriană, destul de apropiate, să figureze alături de streptomycină, însă, cum aceasta din urmă este unul din cele mai vechi și mai curent întrebuințate antibiotice cunoscute, a fost tratată separat.



Din punct de vedere al apropierii structurii chimice se poate menționa că cele trei antibiotice sînt glicozide aminate, conținînd în molecula lor 2-desoxistreptamina, legată glicozidic cu alte fracțiuni din moleculă, cum ar fi kanosamina și 6-glucosamina (în kanamicină), D-glucosamina (în paromomicină) și neobiosamina (în neomicina B și paromomicină).

Glucidele aminate conferă acestor molecule o bazicitate reală, care permite obținerea de săruri, sulfați, clorhidrați etc, în stare cristalină.

Activitatea antimicrobiană este eficientă față de germenii gramnegativi și caracteristica generală a grupului constă în acțiunea acestor antibiotice față de bacilul tuberculos. În plus, se poate menționa influența paromomicinei în amebiază, distrugînd ciclul de dezvoltare al parazitului, *Entamoeba histolytica*.

Ca reacții secundare, toate cele trei antibiotice, dealtfel ca și streptomycină, pot da naștere unor reacții neuro- și nefrotoxice, uneori foarte dăunătoare.

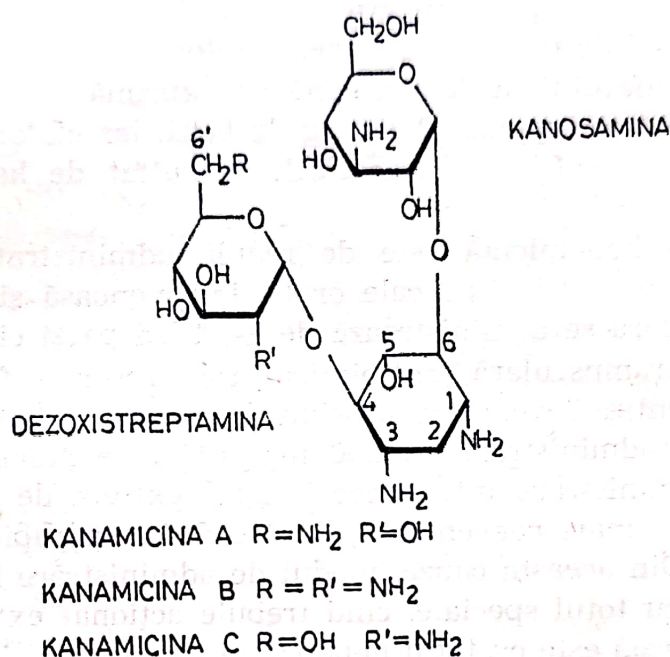
Fiind active, față de germenii gramnegativi în infecțiile aparatului respirator, circulator (endocardită), infecții chirurgicale cu germeni sensibili, domeniul de activitate se extinde și în infecțiile aparatului digestiv provocate de diferite specii de *Shigella*, *Salmonella*, colibacili, stafilococi și alți germeni patogeni sensibili; dimpotrivă, cele trei antibiotice manifestă o lipsă de activitate notorie în infecțiile cu streptococi, pneumococi, enterococi, specii de *Clostridium*, *Pseudomonas* și *Proteus*.

2.2.2.2.1. Kanamicina. A fost izolată din lichidele de cultură ale microorganismului *Streptomyces kanamyceticus* (H. Umezawa și colab. 1957) [1], recoltat din pămîntul unui district din Japonia [2]. Separarea antibioticului din bulionul de cultură filtrat se realizează prin trecerea acestuia pe o rășină carboxilică schimbătoare de ioni, de tip Amberlit I.R.C.-50 și apoi eluare cu o soluție de acid clorhidric. Se neutralizează eluatul, se diluează și se readsoarbe pe aceeași rășină, între timp regenerată cu amoniac. Se eluează cu amoniac diluat, eluatul se distilă în vid, pînă la o concentrație de 50—100 mg kanamicină/ml, se diluează cu un volum de metanol și se aduce cu acid sulfuric la $\text{pH} = 8-8,2$. Sulfatul de kanamicină cristalizează încet, sub forma de cristale galbene prismatice (M. J. Cron și colab. 1958) [3].

Studii ulterioare de cromatografie au dovedit că antibioticul izolat era un amestec de trei substanțe extrem de apropiate ca structură chimică și denumite kanamicina A, B și C.

Kanamicina A, $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_{11}\text{N}_4$; $\text{R} = \text{NH}_2$; $\text{R}' = \text{OH}$, bază cristalizată, $[\alpha]_D^{24} + 146^\circ$ ($c = 1$, în $0,1 \text{ NH}_2\text{SO}_4$, este constituită din desoxistreptamină, legată glicozidic de kanosamină și 6-glucosamină sau 6-amino-6-desoxi-D-glucoza. Este destul de rezistentă la acțiunea soluțiilor acide sau alcaline,

însă, în condiții mai energice de hidroliză, molecula se descompune formînd 2-desoxistreptamina și două glucide aminate: 3-desoxi-3-amino-glucosa sau kanosamina și 6-desoxi-6-amino-D-glucosa. Legăturile glicozidice ale desoxistreptaminei sînt în 4 cu 6-desoxi-6-amino-D-glucosa, și în 6, cu kanosamina.



Sulfatul de kanamicină A, cristale, P.t. peste 250° (desc) solubile în apă, insolubile în alcool și alți solvenți nepolari.

Kanamicina B, $C_{18}H_{37}O_{10}N_5$, $R = R' = -NH_2$, cristale, P.t. peste 170° (desc.), $[\alpha]_D^{21} + 114^\circ$ ($c = 0,98$, apă), solubile în apă, formamidă, puțin solubile în cloroform și alcool izopropilic, insolubile în solvenții nepolari. Este mai toxică decât kanamicina A. Componentii săi sînt 2-desoxistreptamina, kanosamină și o diaminohexoză, cu proprietăți reducătoare, dînd o reacție pozitivă cu ninhidrina.

Kanamicina C, $C_{18}H_{36}O_{11}N_4$, $R = -OH$; $R' = -NH_2$, cristale P.t. 270° (desc.), $[\alpha]_D^{21} + 126^\circ$ ($c = 1$, apă), solubile în apă, mai puțin în formamidă, practic insolubile în alcooli obișnuiți și în solvenții nepolari. Prin hidroliză molecula formează desoxistreptamină legată glicozidic cu kanosamina și 2-desoxi-2-amino-D-glucosa.

În practică, în mod curent se întrebuițează sulfatul de kanamicină (D.C.I.), care conține o foarte mare proporție de sulfat de kanamicină A, circa 98%.

Kanamicina este o pulvere albă sau slab gălbuie, al cărei sulfat este solubil în apă, mai puțin în alcooli, acetonă și alți solvenți organici. Solubilitatea sulfatului de kanamicină în apă depinde de pH-ul solu-

ției; valoarea maximă fiind atinsă în zona pH-ului acid 3—6. În ceea ce privește stabilitatea, soluțiile se conservă cel mai bine la pH-6—8.

Kanamicina este antibioticul activ contra germenilor gramnegativi și ai tuberculozei, dintre germenii grampozitivi fiind sensibili numai streptococii. Acțiunea acestui antibiotic este bacteriostatică, dar în concentrații mai mari poate fi bactericidă și această activitate are loc mai ales în stadiul de proliferare al germenilor.

Acțiunea sulfatului de kanamicină se exprimă gravimetric în bază, la 1 mg de sulfat corespunzând 800 μ g de bază, iar etalonul internațional corespunde la 812 U.I./mg, fiecare U.I. de sulfat de kanamicină având 1,232 μ g.

Sulfatul de kanamicină este de regulă administrat intramuscular, dar se poate administra și pe cale orală, intravenoasă și în perfuzii. Pe cale intramusculară se administrează de 3—4 ori pe zi câte 0,50 g.

Pe cale intramusculară, antibioticul este resorbit foarte repede și realizează concentrații sanguine maxime la 10—12 μ g/ml ser, după una, două ore de la administrarea a 250 mg sulfat de kanamicină; de asemenea, prin administrare intravenoasă, apar extrem de repede, la cinci minute, cele mai mari concentrații, dar scad foarte rapid, în decurs de șase-șapte ore. Din această cauză, modul de administrare i.v. nu se aplică decât în cazuri cu totul speciale, când trebuie acționat extrem de repede. Administrarea orală este cu totul nepotrivită.

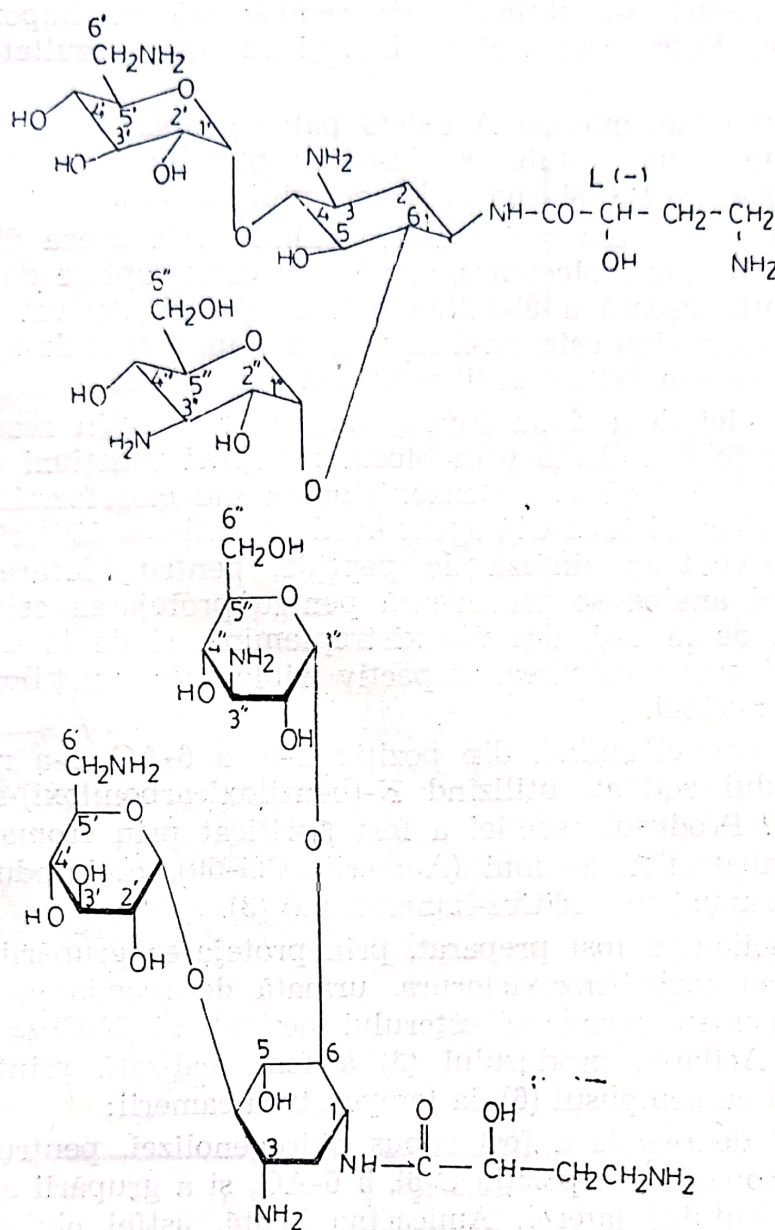
Terapia îndelungată cu kanamicină expune bolnavul la unele reacții secundare dintre care tulburările neuro-toxice ale urechii interne sînt periculoase și pot fi evitate printr-o administrare moderată a antibioticului; administrarea cantităților mari de antibiotic, 40—60 g, într-un tratament de lungă durată, este foarte riscant, deoarece statisticile indică o proporție de 25% dintre bolnavi la care apar tulburări ototoxice. Asemenea doze pot conduce și la tulburări nefrotoxice cu lezarea parenchimului renal.

Dozele obișnuite sînt de 0,5 g, la 12 ore, cel mult 1 g, în două sau trei reprize. În cazuri foarte grave, dozele de atac pot fi mărite, pînă la 2 g, excepțional 3 g, în 24 ore.

Se condiționează în flacoane multidoze de sulfat de kanamicină, în cantități echivalente cu 0,5 g, respectiv 1 g, de kanamicină bază.

De asemenea, în unguente, unguente oftalmice, colire, conținînd sulfat de kanamicină în cantitate echivalentă cu 5 mg kanamicină bază de ml.

2.2.2.2. *Amicacina*, BB-K8, este un derivat nou de semisinteză al kanamicinei, acilată cu acidul L(-)- γ -amino- α -hidroxibutiric (L-HABA) la funcția amină, de la C-1, a 2-desoxistreptaminei [7]:



Acest produs are, în general, o activitate antibacteriană de același ordin cu a kanamicinei față de germenii kanamicino-sensibili și/sau rezistenți la gentamicină, incluzând și tulpinile de *Pseudomonas*, este mai puțin toxic decât kanamicina, nu se absoarbe pe cale orală, dar formează nivele sanguine ridicate, după administrare parenterală.

Antibioticele din grupa aminoglicozidelor sînt agenți chimioterapici valoroși, larg întrebuințați în terapeutică, dar utilizarea lor este limitată din cauza toxicității potențiale. Acest inconvenient, ca și un număr relativ din ce în ce mai mare de tulpini rezistente la kanamicină și la antibioticele din această grupă, au stimulat efectuarea unor cercetări cu scopul de a obține compuși cu proprietăți superioare, evitînd însușirile

defavorabile. Astfel, s-a obținut, prin semisinteză, un important număr de antibiotice, dintre care mai studiat, și cu bune rezultate, în clinică este amicacina.

În molecula kanamicinei A există patru grupări amino susceptibile de a fi acilate, două grefate pe desoxistreptamină, una în 6-amino-6-desoxi-D-glucoza (6-AG) și una în kanosamină (3-AG).

Gruparea amino, cea mai reactivă chimic, este aceea din poziția 6' a fracțiunii 6-AG din molecula kanamicinei; acest fapt se dovedește prin obținerea relativ ușoară a 6'-acilaminokanamicinei, derivat care se formează când kanamicina este pusă în prezența unui mol de agent acilant; acest derivat are o activitate antibacteriană neglijabilă.

Acilarea celei de-a doua funcții amino, mai puțin reactivă chimic decât prima, a fost realizată prin blocarea primei funcțiuni cu un agent acilant, în cazul de față carbobenzoxiclorura sau cloroformiatul de benzil, $C_6H_5-CH_2-O-COCl$ (Cbz-Cl), agent bacilant, P.f.b. = $103^\circ/20$ mmHg, întrebuințat frecvent în sinteza de peptide, pentru blocarea funcțiilor amină. În mod analog se procedează pentru protejarea celorlalte două funcții amină, de la C-3, din desoxistreptamină, și de la C-3'' din kanosamină, deci prin diblocarea, respectiv triblocarea funcțiilor amino din molecula kanamicinei.

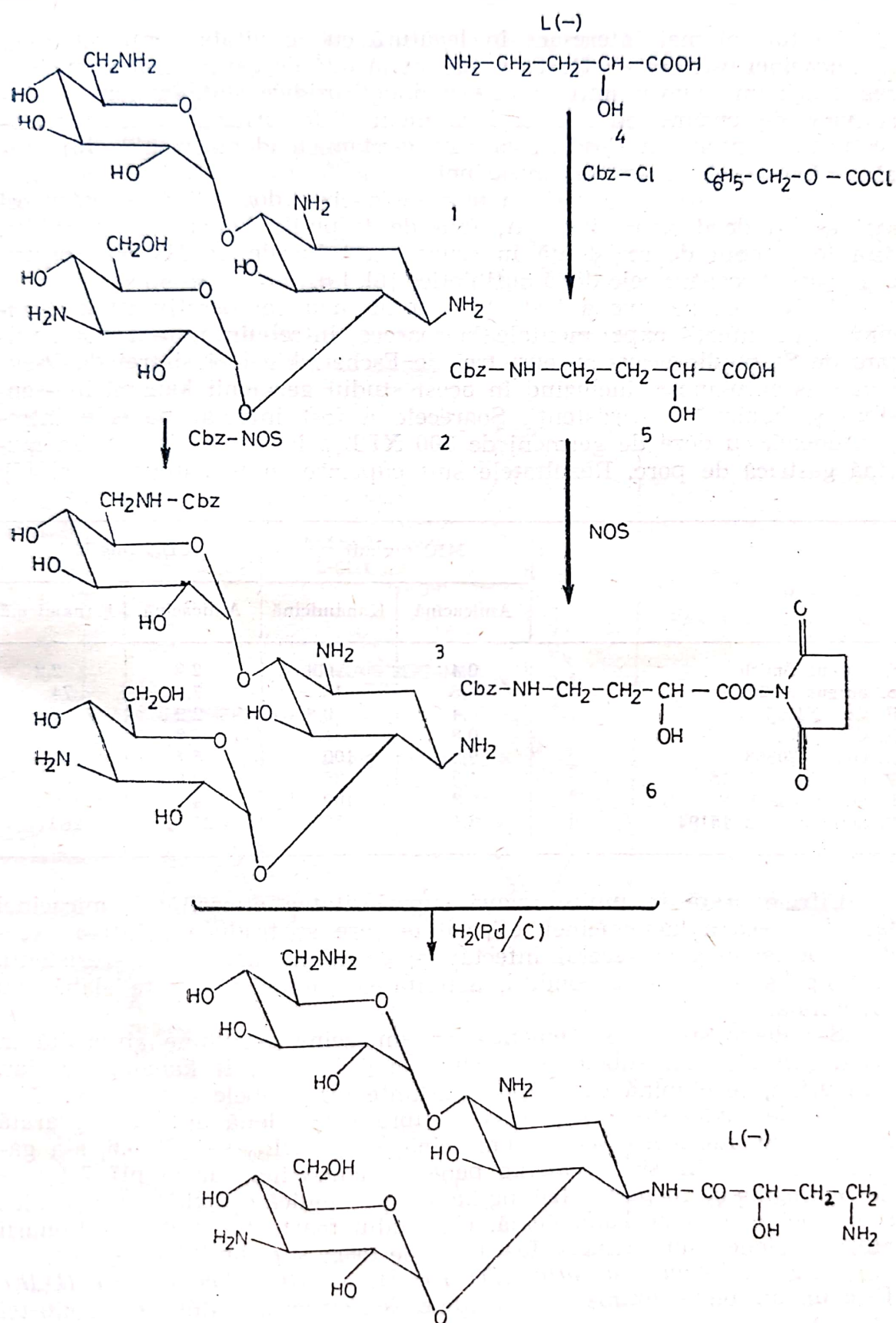
Blocarea funcției amino, din poziția C-6' a 6-AG, s-a realizat prin metoda esterului activat, utilizând N-(benziloxicarboniloxi)-succinimida, (Cbz-NOS) (2). Produsul reacției a fost purificat prin cromatografie, cu ajutorul schimbătorilor de ioni (Amberlit CG-50), obținându-se N-benziloxicarbonilkanamicina, (6'Cbz-kanamicina) (3).

Agentul acilant a fost preparat, prin protejarea grupării γ -amino a L-HABA (4) cu carbobenzoxiclorura, urmată de reacția cu N-hidroxi-succinimida, pentru formarea esterului activat al N-Cbz al acidului L-HABA (6). Acilarea produsului (3) a fost realizată printr-o reacție echimoleculară cu compusul (6), la temperatura camerei:

Amestecul de reacție a fost supus hidrogenolizei, pentru a elimina gruparea de protecție din poziția C-6', a 6-AG, și a grupării acil, a funcției amină a lanțului lateral. Amicacina brută, astfel obținută, a fost purificată prin cromatografie pe coloană de Amberlit CG-50, cu amoniac apos. Frațiunile active au fost reunite, evaporate în vid, iar rezidulul a fost cristalizat din amestec de metanol-izopropanol, obținându-se cristale de amicacină, sub formă de bază.

Amicacina se prezintă în pulvere cristalină albă, P. t. $203-204^\circ$, $[\alpha]_D^{23} + 99^\circ$ (c = 1, apă), la analiză corespunzând formulei globale $C_{22}H_{43}O_{13}N_5$.

În ceea ce privește activitatea antibacteriană, in vitro, a acestui produs de semisinteză, din studiile întreprinse [7], reiese că are o activitate egală cu a kanamicinei și, uneori, chiar superioară [9], în special față de unele tulpini de E. coli și față de unii germeni kanamicino-sensibili, cu excepția unor tulpini de Proteus, față de care kanamicina este mai activă.



Faptul cel mai interesant în legătură cu activitatea antibacteriană a amicacinei este activitatea sa remarcabilă față de germenii kanamicino-rezistenți; într-adevăr antibioticele aminoglicozidice sînt, în general, inactivate de enzime cum sînt: kanamicin 3'-fosforilaza, kanamicin 6'-acetilaza, gentamicin 3-acetilaza sau gentamicinadenilaza [7], [8], enzime fără activitate asupra amicacinei.

Amicacina s-a găsit a fi, în medie, de circa două pînă la patru ori mai activă decît kanamicina A, față de tulpinile kanamicino-sensibile, deși fenomenul de rezistență în cruce, cu tulpinile de *Mycobacterium*, era aparent, pentru cele două antibiotice [6], [9].

Activitatea in vivo a fost studiată în mod comparativ cu kanamicina, prin infecții experimentale la șoarece, întrebuintîndu-se două tulpini de *Staphylococcus aureus*, trei de *Escherichia coli* și trei de *Pseudomonas aeruginosa*, incluzînd în acest studiu germenii kanamicino-sensibili și kanamicino-rezistenți. Șoarecele a fost infectat pe cale intraperitoneală cu doze de germeni de 100 XDL₅₀, în suspensie 5%, în mucină gastrică de porc. Rezultatele sînt cuprinse în următorul tabel [7]:

	MIC (μg/ml)		CD ₅₀ (mg/Kg)	
	Amicacină	Kanamicină	Amicacină	Kanamicină
<i>S. aureus</i> Smith	0,4	0,4	2,3	2,2
<i>S. aureus</i> A 20239	1,6	10	7,2	74
<i>E. Coli</i> NIHJ	0,4	0,8	2,2	4,2
<i>E. Coli</i> Juhl	0,8	1,6	6,8	10,5
<i>E. coli</i> A 20363	0,8	>100	5,4	>400
<i>P. aeruginosa</i> D 15	1,6	25	8,6	68
<i>P. aeruginosa</i> H 9	6,3	>100	34	>400
<i>P. aeruginosa</i> A 15194	3,1	50	21	280

Cifrele arată în multe cazuri superioritatea eficacității amicacinei față de aceea a kanamicinei, eficacitate care se traduce printr-o excelentă protecție a șoarecelui infectat cu germeni kanamicino-rezistenți, în timp ce, în aceleași condiții, activitatea kanamicinei este slabă sau chiar nulă.

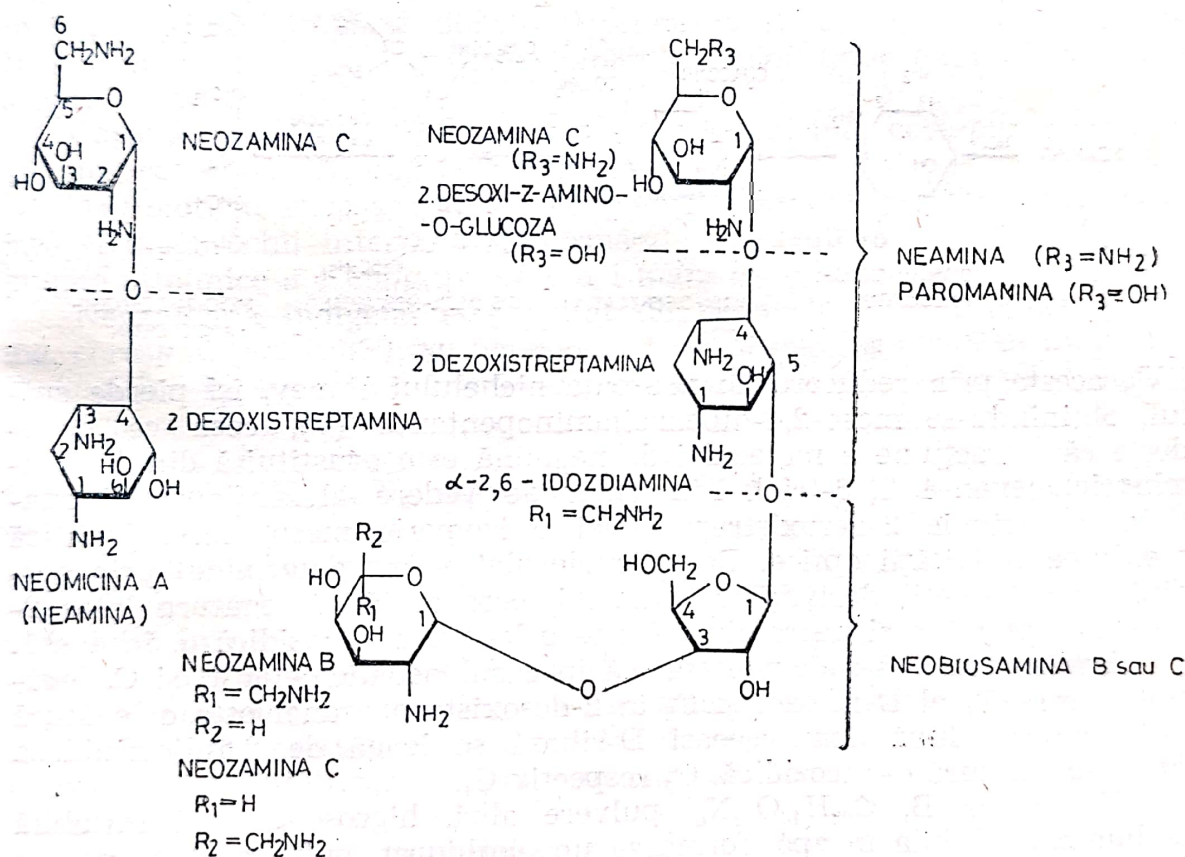
S-a demonstrat, de asemenea, că amicacina este bine absorbită în urma administrării subcutanate, chiar mai bine decît kanamicina, iar, prin urină, se elimină cantități importante din ambele antibiotice. Cercetările de toxicitate comparative, asupra celor două antibiotice, arată o toxicitate inferioară pentru amicacină, astfel DL₅₀, la pH 6,6, s-a găsit a fi 340 mg/kg și 280 mg/kg pentru kanamicina, iar la pH 7,4 este de 560 mg/kg și, respectiv 430 mg/kg, ceea ce indică o toxicitate mai mică a amicacinei față de kanamicină. Un studiu foarte complet al acțiunii antibacteriene a amicacinei a fost făcut de Price și colab [8].

2.2.2.2.3. *Neomicina sulfat* (D.C.I.), *Framicetina*, *Negamicina*, (D.R.). Este un antibiotic extras din lichidele de fermentație ale actinomicetei

Streptomyces fradiae [4]. Amestecul de fermentație este acidulat la pH 2—2,5, se agită cu cărbune, se filtrează și, după ce lichidul se neutralizează, antibioticul este fixat pe un material anorganic, din care se eluează cu o soluție, 10%, de clorură de amoniu; soluția obținută este absorbită pe cărbune, din care se eluează cu metanol, acidulat cu acid clorhidric; după concentrarea eluatului se obține clorhidratul de neomicină brută. Purificarea are loc prin intermediul picroatului. Ulterior se transformă în sulfat.

Prin distribuție, în contra-curent, s-a dovedit că neomicina este un amestec de trei componente: neomicina A, neomicina B și neomicina C.

Neomicina A sau neamina, $C_{12}H_{26}O_6N_4$, rezultă prin hidroliza neomicinelor B și C, fiind deci un compus de degradare al acestora.



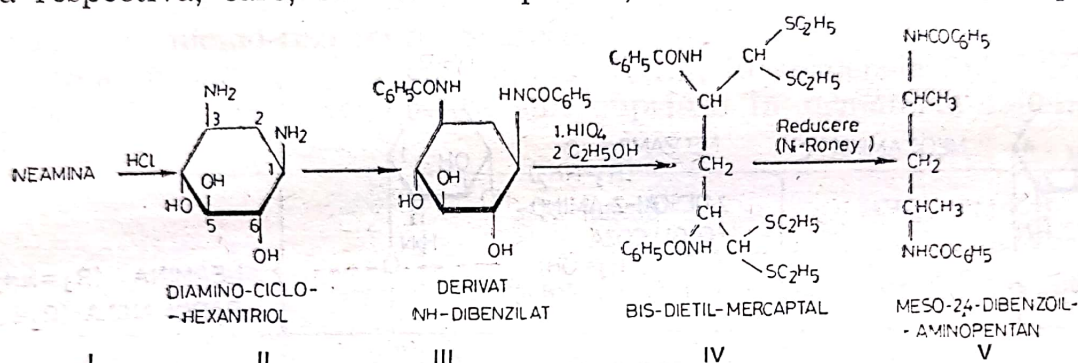
	R_1	R_2	R_3
Neomicina B	CH_2NH_2	H	NH_2
Neomicina C	H	CH_2NH_2	NH_2
Paromomicina I	CH_2NH_2	H	OH
Paromomicina II	H	CH_2NH_2	OH

Cristale, P.t. = 225 — 226° (desc.), $[\alpha]_D^{25} + 112,8^\circ$ ($c = 1$, apă); fiind o bază formează un clorhidrat, pulvere albă, amorfă, solubilă în apă, metanol diluat, insolubilă în acetonă, eter și alți solvenți organici.

De asemenea, se cunoaște un derivat tetraacetilat, $C_{12}H_{26}O_6N_4 \cdot (CH_3CO)_4$, cristale, P.t. = 334–336°, $[\alpha]_D^{25} + 87^\circ$ ($c = 1$, apă).

Neomicina A este constituită din 2-desoxistreptamină și α -2,6-diamino-D-glucoza sau neosamina C, legate glicozidic, la atomii de carbon C_4 respectiv C_1 .

Din punct de vedere al activității antibacteriene neomicina A este mai puțin activă decât neomicinele B și C, avînd aproximativ 10% din activitatea neomicinei B, care este cea mai activă. Cînd neamina (I) este tratată cu acid clorhidric, formează diaminociclohexantriolul (II), intermediar care, printr-o benzoilare exhaustivă, se poate transforma în derivatul său N,N'-pentabenzoiat, acesta, printr-o hidroliză menajată, se debenzoilează la grupările hidroxil, trecînd în derivatul N,N'-dibenzoilat (III). Prin oxidare blîndă cu acid periodic se transformă în dialdehida respectivă, care, cu etilmercaptanul, formează bis-dietilmercaptatul



(IV), acesta prin reducere, în prezența nichelului Raney, își pierde sulfurul, obținîndu-se meso-2,4-dibenzoilaminopentanolul (V), ceea ce dovedește că o fracțiune a moleculei de neamină este constituită din 1,3-diaminociclohexan-4, 5, 6-triol. Din punct de vedere al configurației spațiale se atribuie 2-desoxistreptaminei o izomerie meso, care, justifică pierderea activității optice. Restul moleculei a fost determinat prin studiul tetra-N-acetil derivaților neaminei, care arată că legătura între 2-desoxistreptamina și neosamina C este o legătură glicozidică α , în 4 și 1.

De asemenea, s-a demonstrat că în cazul neomicinelor B și C, legătura dintre C_1 al D-ribozei și C_5 al 2-desoxistreptaminei este o legătură β -glicozidică, după cum aceeași D-riboză se leagă de 2,6-diaminidoza printr-o legătură α -glicozidică, C_3 respectiv C_1 .

Neomicina B, $C_{23}H_{46}O_{13}N_6$, pulvere albă, higroscopică și instabilă la lumină, solubilă în apă, formează un clorhidrat, pulvere albă, amorfă $[\alpha]_D^{20} + 57^\circ$ ($c = 1$, apă), solubilă în apă, metanol diluat, insolubilă în solvenți organici. Prin hidroliză se descompune și neobiosamină C, la rîndul ei constituită din D-riboză și neosamină C.

Neomicina se întrebuintează sub formă de clorhidrat sau sulfat, foarte solubile în apă, imprimînd soluției un pH ce variază de la 2 la 9, în cadrul căruia este stabilă.

Neomicina acționează în aceleași domenii bacteriene, ca și kanamicina, fiind un antibiotic ce influențează, de preferință, germenii gram-negativi, dar activitatea ei poate să înhibe și creșterea unor coci și bacterii grampozitive și chiar bacilul tuberculozei.

Germenii gramnegativi sînt foarte sensibili, cu excepția speciilor de *Proteus vulgaris* și *Pseudomonas aeruginosa*, rezistente, ca și germeni anaerobi de tip *Clostridium*, ciupercile, virusurile și protozoarele.

Neomicina este bacteriostatică la doze mici, bactericidă la doze mai mari; activitatea sa optimă se desfășoară la pH 7,8, și valoarea preparatelor se exprimă în greutate, 1 unitate-Waksman corespunde la 3,5 μ g neomicină bază sau la 5 μ g sulfat de neomicină, iar U.I. conține, pe mg, 680 de U.I., o unitate internațională de sulfat de neomicină, corespunzînd la 1,47 μ g substanță.

Antibioticul se administrează pe cale orală sau local, calea parenterală fiind evitată. Pe cale orală, antibioticul se resoarbe destul de puțin și nu realizează astfel nivele sanguine suficiente, circa 1 μ g/ml ser. O administrare necontrolată poate duce la accidente oto-și neurotoxice, care sînt mai grave decît cele care survin în cazul kanamicinei. Neomicina se întrebuintează pentru suprimarea florei intestinale sensibile la antibiotic, în come hepatice și înaintea unor intervenții chirurgicale asupra tubului digestiv.

Capsule cu 250 și 500 mg sulfat de neomicină, corespunzătoare la 165 mg, respectiv 330 mg, neomicină bază.

Antibioticul se poate aplica pe piele, pe mucoase, în infecțiile oculare și ale urechii interne, sub formă de unguente a 1 și 3 mg/g, unguente oftalmice a 4 mg/g, pulvere a 1 mg/g neomicină.

Negamicina indigenă este sulfat de neomicină, comprimate a 500 mg, corespunzînd la 330 mg neomicină bază. Se mai prepară un unguent, Negamicina B, amestec de sulfat de neomicină 0,5 g și bacitracină 50.000 U.I. pentru 100 g unguent.

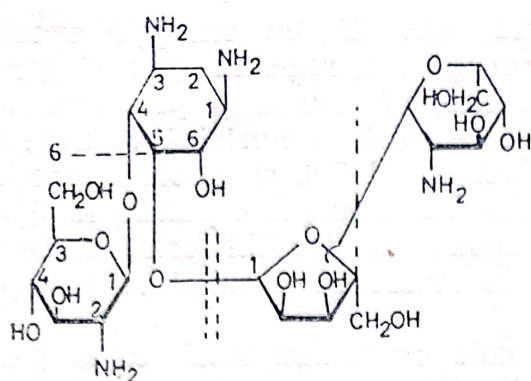
2.2.2.2.4. *Paromomicina* (D.C.I.). *Catenulină*, *Aminosidina*, *Humatina*, *Gabromicina*, $C_{23}H_{45}O_{14}N_5$, antibiotic obținut în urma fermentației produse de *Streptomyces rimosus*, forma paromycinus, printr-o metodă analoagă aceleia aplicată la separarea neomicinei (G.L. Coffey și colab.) [5]. Pulveră amorfă, de culoare albă $[\alpha]_D^{25} + 65^\circ \pm 3^\circ$ (c = 1, apă), solubilă în apă, mai puțin în metanol și etanol. Formează un clorhidrat, $[\alpha]_D^{25} + 56,5^\circ \pm 4^\circ$ (c = 1, apă) și un sulfat $[\alpha]_D^{25} + 50,5^\circ$ (c = 1,5, apă la pH 6).

Paromomicina din comerț este un amestec de doi izomeri, paromomicina I, care corespunde constantelor de mai sus, și paromomicina II, prezentă în cantități foarte reduse în paromomicina comercială, din care s-a și izolat.

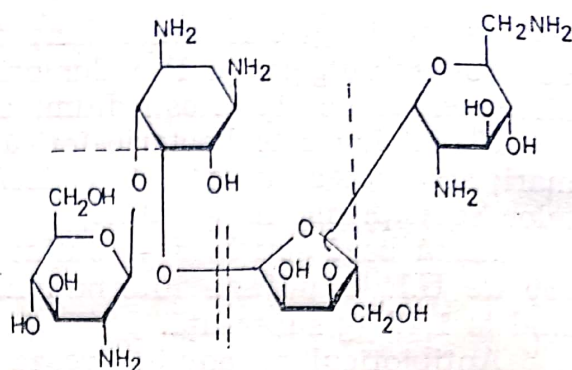
Prin metanoliză, paromomicina I se descompune în paromamină $C_{12}H_{25}O_7N_3$, constituită din 2-desoxi-2-aminoglucoza și 2-desoxistreptamina, legate glicozidic între C_1 și respectiv C_4 , alături de paromamină, cealaltă fracțiune a moleculei este constituită din parobiosamină B, $C_{11}H_{22}O_8N_2$, pentru paromomicina I, și izomerul parobiosamina C, pentru paromomicina II [6].

Ulterior s-a dovedit că parobiosaminele B și C sînt identice cu neobiosaminele B și C.

Diferența între neomicina B și paromomicine constă în faptul că funcția amino de la C_6 al neosaminei C, din neomicina B, este înlocuită cu o grupare hidroxil, proprie glucozaminei, la paromomicină (vezi și



2-Dezoxi-2- -Amino-D- -Glucosa	Dezoxi- strepta- mina	D-Riboza	Neosamina B
PAROMAMINA		PAROMOBIOAMINA I	
PAROMOMICINA I			



2-Dezoxi-2- -Amin-D- -Glucosa	2-Dezoxi- strepta- mina	D-Riboza	Paromoza
PAROMAMINA		PAROMOBIOAMINA II	
PAROMOMICINA II			

p. 315 la neomicină), iar paromobiosamina II este constituită din -D-riboză și paromoza.

Activitatea antibacteriană a paromomicinei este foarte apropiată de a neomicinei și kanamicinei, adică inhibă, de preferință, dezvoltarea germinilor gramnegativi, acționând puternic și față de stafilococi și *Corynebacterium diphtheriae*, dintre germenii grampozitivi.

Ceea ce deosebește paromomicina de celelalte două antibiotice ale aceleiași familii este faptul că acțiunea asupra bacilului tuberculos este foarte slabă și, dimpotrivă, acțiunea contra protozoarelor, de tip *Entamoeba histolytica*, este destul de puternică, acțiune ce lipsește kanamicinei și neomicinei.

Deși paromomicina se absoarbe destul de puțin după administrare orală, totuși această cale este preferată.

Doza orală depinde de gravitatea infecției și variază de la 1,5 la 6 g pe zi în doze fracționate.

Capsule de 250 mg paromomicină bază; porțiuni în care 60 ml conțin 1,5 g, iar 10 ml conțin 250 mg paromomicină bază.

Flacoane cu 0,5 g sulfat de paromomicină.

BIBLIOGRAFIE

1. Umezawa, H., Ueda, M., Maeda, K., Kagishita, K., Kondo, S., Okami, Y., Utahara, R., Osato, Y., Nitta, K., Takeuchi, T., J. Antibiot., (Jap.), 1957, Seria A 10, 181, in Burger, A., vol. I, p. 334, Ed. Wiley-Interscience, New-York, Londra, Sidney, Toronto, 1970.
2. Takeuci, T., Nitta, K., Hikni, K., Yamazaki, I., Takayama, J., Abe, Umezawa, H., ibid., 1957, Seria A 10, 107, in Evans, R. M., Antibiotics, Ed. Pergamon Press, Oxford, New-York, Paris, 1965.
3. Kawaguchi, Hiroshi., Nano Takayuchi., Nakgawe Susumu, Fujisawa Kei-Ichi., J. of. Antibiotics. (Tokio), 1972, 25, 695.
4. Price, K. E., Chisholm, D. R., Misiek, M., Leitner, F., Tsai, Y. H., J. of. Antibiotics (Tokio), 1972, 25, 709.
5. Reynolds, A. V., Hamilton-Miller, J. M. T., Brumfitt, W., Brit. Med. J., 1974, nr. 5934, vol. 3, 778.

2.2.2.3. Antibiotice active față de germenii grampozitivi și gram-negativi.

2.2.2.3.1. *Cefalosporine și derivați*. Rezultatele importante obținute în urma apariției penicilinei în terapia antiinfecțioasă, ca și studiile ce au urmat acestei epocale descoperiri, au condus la o mare dezvoltare a capitolului penicilinelor precum și a derivaților ei, stimulând încercări în ideea de a găsi antibiotice similare, avantajoase.

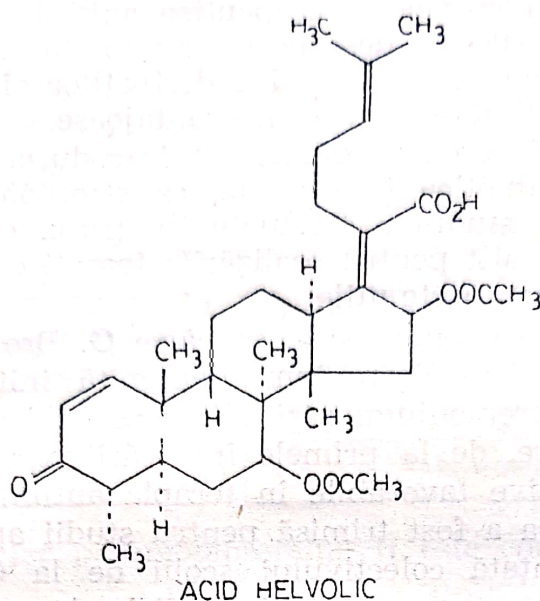
Printre aceste încercări, soldate cu introducerea în terapie a unui număr de antibiotice importante, ca streptomina, tetraciclinele, cloramfenicolul etc., studiilor efectuate în grupa cefalosporinelor li se acordă toată atenția, atât pentru realizările teoretice originale cât și pentru aplicațiile practice, foarte utile.

Astfel, în Italia se semnalează, de către G. Brotzu [1] izolarea unei ciuperci din genul *Cephalosporium*, denumită inițial *C. brotzu*, apoi identificată ca *C. acremonium*, găsită în apele de canal de pe coastele Sardiniei, specie care, de la primele încercări experimentale, s-a dovedit a fi cu perspective favorabile în terapia antiinfecțioasă. Este motiv pentru care, ciuperca a fost trimisă pentru studii aprofundate în Marea Britanie și încredințată colectivului școlii de la Oxford, ilustră prin cercetările efectuate asupra penicilinei. Primele rezultate, obținute la Oxford, au arătat că precursoarea brută activă, semnalată de G. Brotzu, era de fapt o veritabilă penicilină, insolubilă în solvenții organici comuni, denumită penicilina N, în molecula căreia se găsește un tip nou de catenă laterală [2]. Deși foarte favorabilă în tratamentul febrei tifoide, penicilina N, a cărei izolare a fost destul de dificilă, nu a constituit niciodată un medicament. Această substanță a fost denumită cefalosporina N, după numele botanic al ciupercii din care s-a extras. Studiile întreprinse asupra ei au arătat însă că avea toate caracterele unei peniciline, atât din punct de vedere chimic cât și biologic, acțiunea ei fiind inhibată de penicilinază, întocmai ca și a penicilinelor.

Din mediile de cultură lichide ale ciupercii s-a mai putut izola o substanță, care a fost extrasă cu acetat de butil la pH 6,5, această substanță a fost denumită cefalosporina P, care, în realitate, este un amestec de cinci componente: cefalosporinele P_1 , P_2 , P_3 , P_4 și P_5 [15]. Separarea componentelor din amestec s-a realizat prin metoda distribuției în contra-curent, întrebunțind un sistem de solvenți compus din hexan, eter diisopropilic, acetonă și o soluție de fosfat de potasiu, la pH 6 (1:0, 3: 1:1, în volume). Dintre cei cinci constituenți numai cefalosporinele P_1 , P_2 și P_4 au fost obținute în stare cristalină.

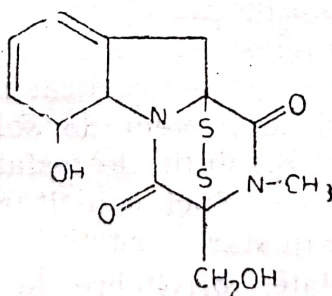
Analogii foarte apropiate, privitoare la activitatea antibacteriană a cefalosporinelor P_1 și P_2 și a acidului helvolic, ca și formulele globale identice, $C_{32}H_{44}O_8$, au sugerat ideea unor proprietăți comune ale celor două categorii de antibiotice, care ar fi putut fi legate și de o asemănare structurală [3]. Acidul helvolic a fost separat din fumigacină [4], „antibiotic” din *Aspergillus fumigatus*. Chain [5] îl izolează în urma

fermentației aceluiași microorganism, dându-i denumirea pe care o poartă, iar, mai târziu, se demonstrează că fumigocina este un amestec de acid helvolic și gliotoxină*.



În timpul studiilor efectuate asupra penicilinei N, s-a constatat că aceasta era impurificată de o a doua substanță, cefalosporina C [7], care prezenta un spectru diferit în U.V. de cel atribuit penicilinei N, și de al penicilinelor în general. Cefalosporina C este un antibiotic cu o activitate antibacteriană foarte slabă, fiind produsă în cantități extrem de reduse în mediul de cultură, astfel încât era destul de greu să i se

* Este un antibiotic cristalizat, $C_{13}H_{13}O_4N_2S_2$, P.t. = 195° (desc), $[\alpha]_D^{20}$ —239 la 256° ($CHCl_3$), foarte toxic, găsit în lichidele de cultură ale microorganismelor *Trichoderma lignosum* și *Gliocladium fimbriatum*, ca și în ale unor variate specii de ciuperci între care și din genul *Aspergillus*. Are formula destul de complexă cu o structură dipeptidică conținând doi atomi de sulf, sub forma unei punți intraciclice [6]:

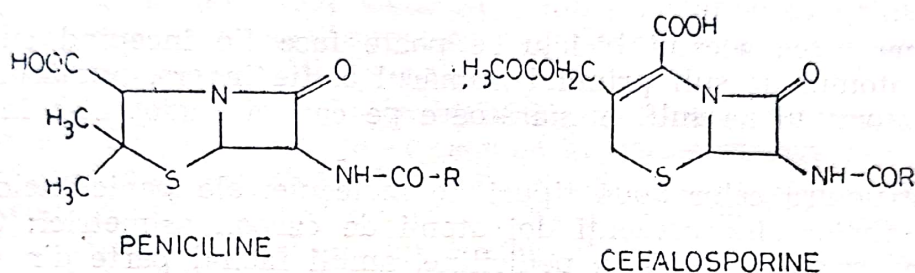


GLIOTOXINA

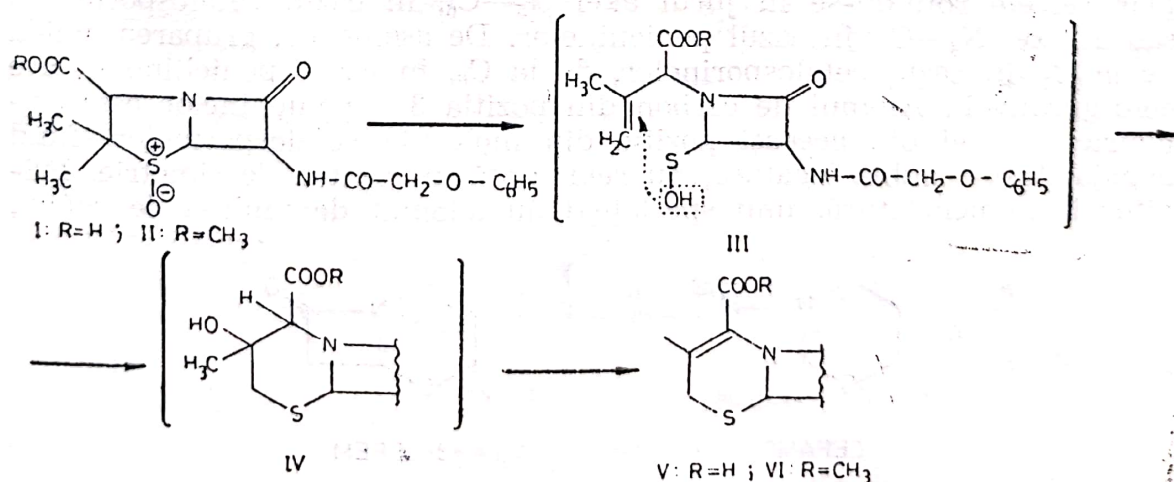
Gliotoxina este practic insolubilă în apă, benzen, foarte puțin în alcooli inferiori, solubilă în ceilalți solvenți organici, cu o remarcabilă acțiune antibacteriană, activă în fracțiuni de μg și asupra bacilului tuberculos, activitate dublată și de o acțiune fungistatică destul de importantă.

stabilească calitatea de antibiotic. Dar cercetări ulterioare, foarte delicate și laborioase, s-au terminat cu succes permițând industrializarea cefalosporinei C [9]. Deși apropiată ca structură chimică de penicilină, de care se deosebește prin existența unui nou sistem ciclic, din punct de vedere biologic, cefalosporina C nu este inactivată de penicilinază din *Bacillus cereus* sau *Staphylococcus aureus*, iar toxicitatea este inferioară benzilpenicilinei sodice [7].

Molecula cefalosporinelor se caracterizează prin prezența ciclului β -lactamic, condensat cu un ciclu dihidrotiazinic; aceeași dispoziție β -lactamică se găsește asociată unui heterociclu tiazolidinic, în molecula penicilinelor.



Înrudirea atât de apropiată între peniciline și cefalosporine a fost demonstrată și pe cale chimică, prin conversiunea sistemului penicilinic în cel cefalosporinic, de o manieră pe cât de simplă, pe atât de ingenioasă și elegantă, de către Morin și colaboratorii săi [9]. Se pleacă de la 1-S-oxid-fenoximetilpenicilină (I), care se obține prin oxidarea cu acid periodic al fenoximetilpenicilinei, apoi se esterifică cu diazometan. Esterul obținut (II), în prezența unor urme de acid p-toluensulfonic, la fierbere în mediu de xilen, se transformă, cu un randament de 15%, într-un compus puțin polar, P.t. 141—142°, $[\alpha]_D + 94^\circ$, căruia i s-a atribuit structura (VI). Existența ciclului β -lactamic este demonstrată prin absorbția caracteristică în infraroșu, iar prezența celor doi atomi de hidrogen din ciclul lactamic este dovedită prin spectrul R.M.N. din care reiese și pre-

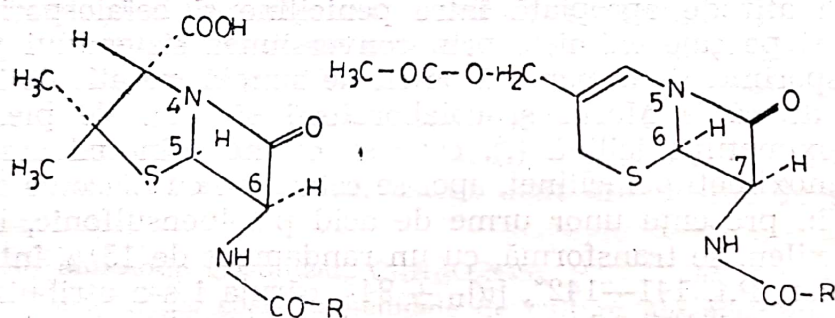


zența în moleculă a unui singur radical metil. Dubla legătură este pusă în evidență prin absorbția caracteristică în infraroșu, iar spectrul în ultraviolet este similar cu acela corespunzător cefalosporinelor.

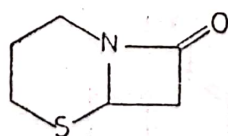
Mecanismul acestei transformări se explică prin transpoziția atomului de oxigen al S-oxidului, în felul următor: prin oxidare cu acid periodic, (II) se transformă în acid sulfenic, respectiv (III), de tip general $R-SOH$, avînd drept consecință deschiderea ciclului tiazolidinic, odată cu deplasarea unui proton de la unul din radicalii metil. Într-o fază următoare are loc migrarea grupării hidroxil de la atomul de sulf din poziția 1, în poziția 3, concomitent cu formarea ciclului lărgit hexagonal (IV), apoi se elimină o moleculă de apă, între C_3 și C_4 , creîndu-se o dublă legătură, avînd ca rezultat apariția ciclului dihidrotiazinic (V, VI).

Numerotarea acestui biciclu se poate face fie începînd cu atomul de azot, atomul de sulf primind numărul 5, fie invers, numărul 1 fiind atribuit atomului de sulf, numărătoare pe care am adoptat-o în această lucrare.

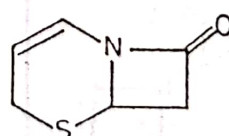
În structura celor două tipuri de molecule, ale penicilinelor și ale cefalosporinelor sînt prezenți doi atomi de carbon asimetrici: C_6 și C_7 la cefalosporine, C_6 și C_5 la peniciline, ambii făcînd parte din ciclul β -



lactamic. După cum reiese din reprezentările de mai sus, ale formulelor spațiale ale celor două categorii de antibiotice, ciclurile nu sînt coplanare, ele rotindu-se în jurul axei N_5-C_6 , în cazul cefalosporinelor, sau al axei N_4-C_5 , în cazul penicilinelor. De asemenea, gruparea amidă de la C_7 , în cazul cefalosporinelor, de la C_6 , în cazul penicilinelor, are configurația L. Atomul de carbon din poziția 3 a penicilinelor este asimetric, iar cel din aceeași poziție din molecula cefalosporinelor, fiind angajat într-o dublă legătură, nu reprezintă un centru de simetrie. Privitor la nomenclatură, unii specialiști au adoptat denumirea de cefam,



CEFAM



3-CEFEM

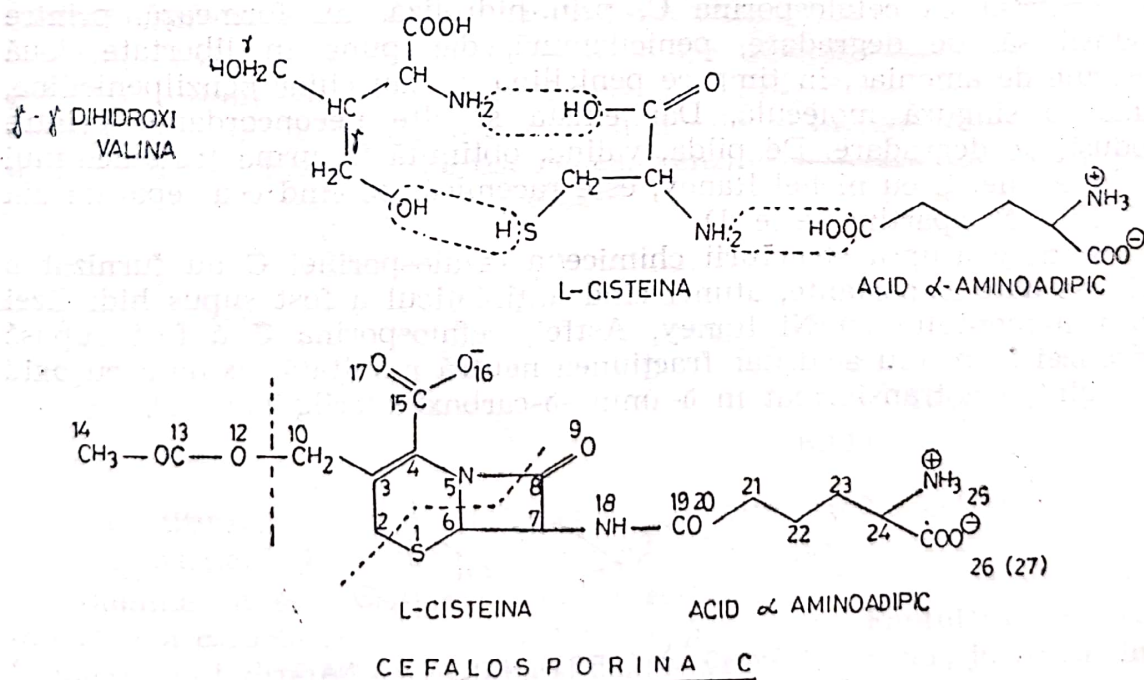
respectiv 3-cefem, pentru gruparea cefalosporanică, avînd dubla legătură între C_3 și C_4 ; în acest sens, cefalosporina se va citi: acid 7-acil-amino-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxilic.

2.2.2.3.1.1. Cefalosporina C, $C_{16}H_{21}O_8N_3S$, a trezit un interes destul de mare, deoarece era rezistentă la acizi și penicilinază, avînd o toxicitate inferioară benzilpenicilinei.

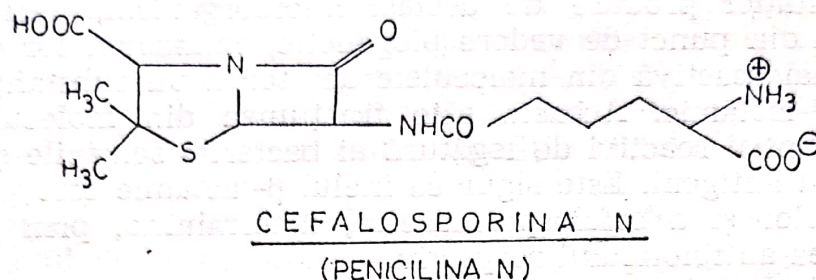
Deși cefalosporina C și penicilina N sînt metaboliți rezultați în urma fermentației produse de același microorganism, deci destul de asemănătoare din punct de vedere biogenetic, chimismul lor este diferit. Partea cea mai reactivă din moleculele acestor două substanțe o constituie inelul β -lactamic. Aceasta este fracțiunea din moleculă, care se combină cu centrul reactiv de legătură ai bacteriei sensibile și ai proteinelor, formînd antigeni. Este sigur că inelul β -lactamic este ținta de atac a penicilinazelor și a cefalosporinazelor, determinînd, prin deschiderea lui, inactivarea antibioticului respectiv.

Este real faptul că ambele antibiotice, supuse hidrolizei, pun în libertate acidul D- α -aminoadipic, cisteină și valină și este stabilit că ele sînt formate, prin biosinteză, de către acești trei aminoacizi precursori.

În cele două antibiotice acidul D- α -aminoadipic formează lanțul lateral, iar cisteina și valina sînt condensate pentru a sintetiza nucleul biciclic, însă modalitatea de construire a celor două molecule este diferită: la peniciline atomul de sulf al cisteinei se combină cu atomul de carbon din poziția β al valinei, rezultînd ciclul tiazolidinic, iar la cefalosporine, în schimb, fragmentul corespunzător valinei este oxidat la γ,γ -dihidrovalina și, în acest caz, unul din atomii de carbon, γ -hidroxilați, se combină cu atomul de sulf al cisteinei, pentru a forma ciclul dihidrotiazinic, iar cealaltă grupare hidroxil, din poziția γ , se esterifică cu acidul



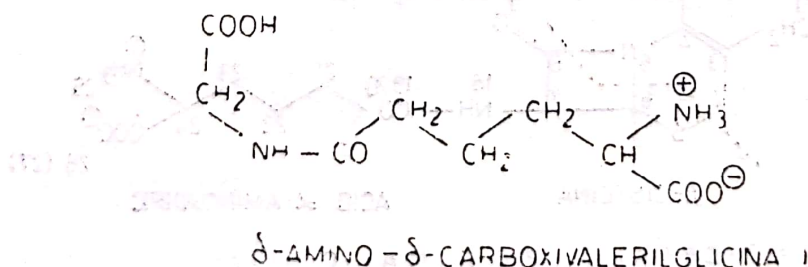
acetic [8]. În continuare, prin reacții enzimatiche adecvate, se construiește inelul β -lactamic, acest fel de reacții orientînd tot procesul de biosinteză către formarea definitivă a celor două antibiotice. În plus, studiul biogenetic arată că lanțul lateral, α -aminoadipic, se formează din unități de acid acetic, înainte de a participa la biogeneza cefalosporinei C. După cum se constată, asemănarea structurii chimice dintre cele două substanțe cefalosporina C și penicilina N, produse de ciuperca izolată



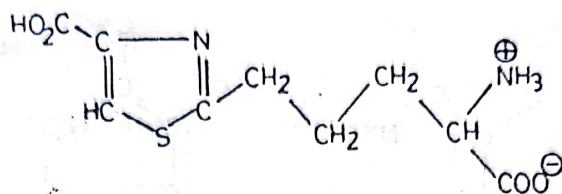
în Italia, este evidentă mai ales în ceea ce privește fracțiunea lactamică, comună celor două molecule. Într-adevăr, benzile de absorbție în infraroșu ale celor două substanțe arată o puternică bandă de absorbție la $5,62 \mu$, caracteristică ciclului β -lactamic, prezent deci la ambele substanțe. Absorbția în ultraviolet este însă diferită de aceea a nucleului tiazolidinic, propriu penicilinelor; cefalosporinele fiind caracterizate de o absorbție maximă la $260 m\mu$, datorită nucleului dihidrotiazinic.

Dacă există o identitate în ceea ce privește nucleul β -lactamic, comun celor două antibiotice, s-au semnalat, pe cale spectrală diferențe sensibile privind restul moleculei, aceste diferențe se confirmă și prin alte metode de control. Astfel, analiza elementară arată că cefalosporina C conține doi atomi de carbon și doi de oxigen, mai mult decât penicilina N. Apoi, s-a constatat că cefalosporina C, prin hidroliză, nu formează, printre produșii săi de degradare, penicilamină, dar pune în libertate două molecule de amoniac, în timp ce penicilina N, sau chiar benzilpenicilina, numai o singură moleculă. Dar există și alte neconcordanțe printre produșii de degradare. De pildă, valina, obținută în urma tratamentului cefalosporinei C cu nichel Raney, este racemică, pe cînd cea separată din penicilina N, aparține seriei D.

Studiile asupra structurii chimice a cefalosporinei C au furnizat o serie de date importante, atunci cînd antibioticul a fost supus hidrolizei sau tratamentului cu Ni Raney. Astfel, cefalosporina C a fost supusă hidrolizei în mediu acid, iar fracțiunea neutră rezultată, oxidată cu oxid de argint, s-a transformat în δ -amino- δ -carboxivalerilglicina (I).

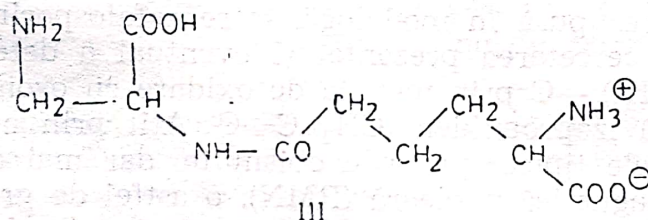


Cînd antibioticul este conservat în soluție neutră, la 37°, se formează, cu timpul, acidul 2-(D-4'-amino-4'-carboxibutil)thiazol-4-carboxilic (II).



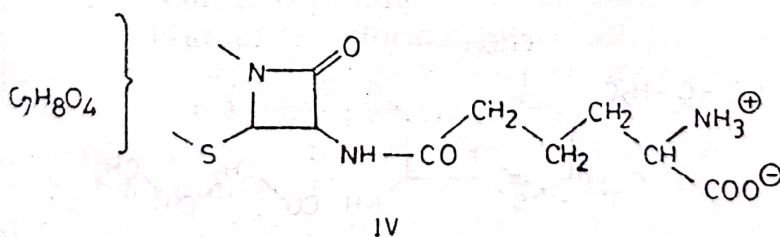
ACID 2-(D-4'-AMINO -4'-CARBOXIBUTIL)THIAZOL-
-4-CARBOXILIC, II

Cefalosporina C, supusă unui tratament cu nichel Raney, la temperatura ambiantă conduce la un produs ce nu mai conține sulf; acesta s-a hidrolizat timp de câteva minute în mediu de acid clorhidric, la 100°, transformîndu-se într-un amestec, în care, prin electroforeză și apoi prin cromatografie pe hîrtie, s-a pus în evidență glicolul, alanina, valina și o a patra substanță, un acid diamino-dicarboxilic (III), care, eluat de



pe hîrtie cromatografică și hidrolizat, în mediu acid, se scindează în componenții săi, acidul α -aminoadipic și acidul α,β -diaminopropionic.

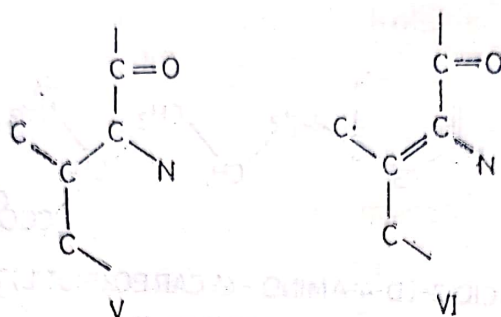
Din aceste date, luînd în considerare atît produșii de degradare I, II, III, ultimii doi, acizi obținuți prin hidroliză, cît și faptul că spectrul de absorbție în infraroșu arată o bandă de absorbție corespunzătoare unui ciclu β -lactamic și, de asemenea, benzile caracteristice unei amide



monosubstituie, Abraham și Newton [10] au atribuit cefalosporinei C formula parțială (IV), justificată de rezultatele experimentale obținute.

Rămîne să se clarifice structura restului $C_7H_8O_4$, fracțiune acidă, în care s-a caracterizat prezența unui grup carboxil. Faptul că acest rest formează, la hidroliză, ($\pm$)-valină și acid α -oxoizovalerianic, justifică cinci

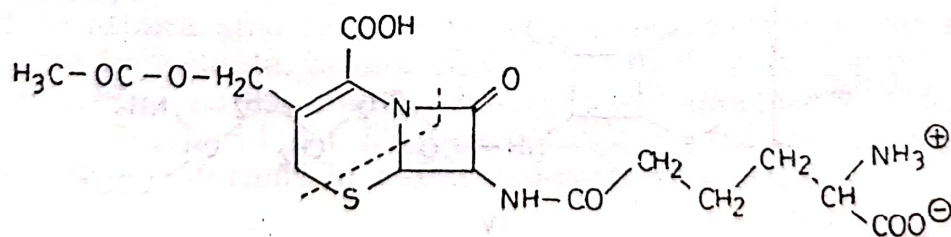
atomi de carbon din cei șapte. Acești cinci atomi de carbon pot constitui o grupare, ca în V sau VI. Ceilalți doi atomi de carbon au fost identi-



ficați sub formă de acid acetic, produs ce se formează prin hidroliza cefalosporinei C cu acid sulfuric 1,25 N, timp de 60 minute, la 100°, sau cu soluție normală de hidroxid de sodiu, timp de 90 minute, la temperatura camerei. În realitate, în formula cefalosporinei acidul acetic, pus în evidență pe cale chimică, se găsește sub formă de grupare acetyl, identificată prin banda de absorbție în infraroșu, la 5,77 μ ; această grupare ar putea proveni dintr-o catenă acetoxil, CH_3COO .

Analogia presupusă în mod logic între cefalosporina C și penicilina P, a condus la cercetarea prezenței și eventual a determinării grupării gem-dimetil, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ prin metoda de oxidare cu ozon și transformarea sa într-o catenă izopropiliden $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}$. Atât prin această metodă cit și prin procedeele tipice spectrale obișnuite, dar mai ales prin spectrul de rezonanță magnetică nucleară (RMN), o astfel de grupare nu a putut fi pusă în evidență, ceea ce demonstrează că în molecula cefalosporinei C nu există o grupare gem-dimetil. În schimb spectrul RMN pune în evidență un vîrf de intensitate la 7,4 p.p.m., ceea ce corespunde unui simplu radical metil. Acest vîrf se suprapune pe o expansiune a curbei, datorită rezonanței combinate a grupelor CH_2 și CH ale lanțului lateral, 4-amino-4-carboxil-n-butil.

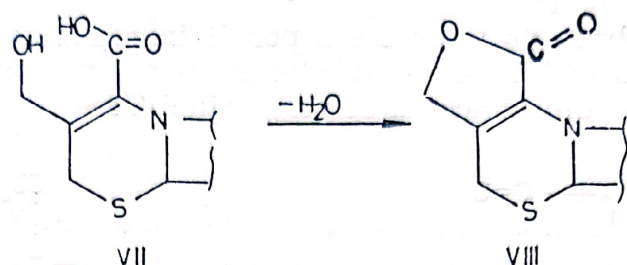
Datele experimentale caracteristice menționate, completate cu altele, au atribuit cefalosporinei C [10], structura următoare:



CEFALOSPORINA C

În formulă se remarcă prezența unui inel dihidrotiazinic, sudat de ciclul β -lactamic. Formula a fost confirmată ulterior, atât prin analiza cristalografică, cu raze X a sării de sodiu a cefalosporinei C [11], cât și pe cale chimică.

Structura propusă și demonstrată ca exactă de Abraham și colab., [10], a permis explicarea formării unui nou derivat al cefalosporinei C, compus înzestrat cu activitate antibacteriană, denumit cefalosporina Cc



(VIII). Acest derivat se formează atunci când cefalosporina C este solubilizată într-o soluție de acid clorhidric 0,1 N, la temperatura camerei. Derivatul format este o lactonă, provenită prin hidroliza grupării acetil (VII) și constituirea, cu ușurință, a unei γ -lactone- α,β -nesaturate (VIII).

Cefalosporina C s-a găsit alături de cefalosporina N și a fost izolată sub formă de sare de sodiu în stare cristalină.

Din amestecul brut, separarea s-a făcut fie prin cromatografie pe o coloană cu rășină schimbătoare de ioni (Amberlite IR4B), fie prin distribuție în contra-curent într-un sistem fenol-tetraclorură de carbon-apă, conținând acid acetic [7].

Eluția de pe coloana de rășină s-a efectuat la pH 5, cu un tampon de acetat de amoniu. Primele fracțiuni au dat acid penilic din cefalosporina N, apoi un amestec de cefalosporină N și acid penilic, pentru ca, în fracțiunile 92—112, să se concentreze cefalosporina C, care se obține sub formă de sare de sodiu cristalizată.

La același rezultat s-a ajuns printr-o eluție, tot la pH 5, cu un tampon piridină acetat, mai ușor de îndepărtat decât acetatul de amoniu.

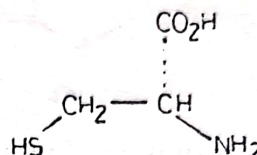
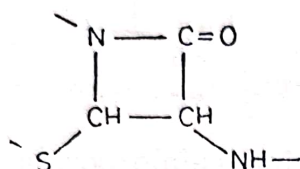
S-a mai putut realiza separarea prin cromatografie pe hîrtie, tampوناتă cu citrat de sodiu, la pH 5,5; cefalosporina N a arătat un $R_f = 0,44$, iar cefalosporina C, un $R_f = 0,34$.

Fracțiunile de la eluție, conținând sarea de sodiu a cefalosporinei C, s-au concentrat, iar reziduul transformat într-o masă cristalină, s-a purificat din n-propanol apos; se formează cristale monociclice, solubile în apă $[\alpha]_D^{20} + 103^\circ$ ($c = 0,9$, apă) pierzînd în vid, la temperatura camerei, 7,6% apă, pe care o fixează din nou, destul de repede, prin expunere la aer, corespunzînd formulei: $C_{16}H_{20}O_8N_3SNa \cdot 2H_2O$. Datele analitice ale acidului liber, amorf, obținut prin ionoforeză au fost în concordanță cu formula propusă.

Odată obținerea și structura cefalosporinei C fiind cunoscute, s-a încercat și s-a reușit cu succes sinteza ei. Reușita acestei foarte dificile sinteze precum și realizări excepționale de același nivel au încununat activitatea cu totul remarcabilă a savantului american Woodward, R. B., cînterindu-i-se, în anul 1965, Premiul Nobel pentru Chimie. Cu ocazia de-

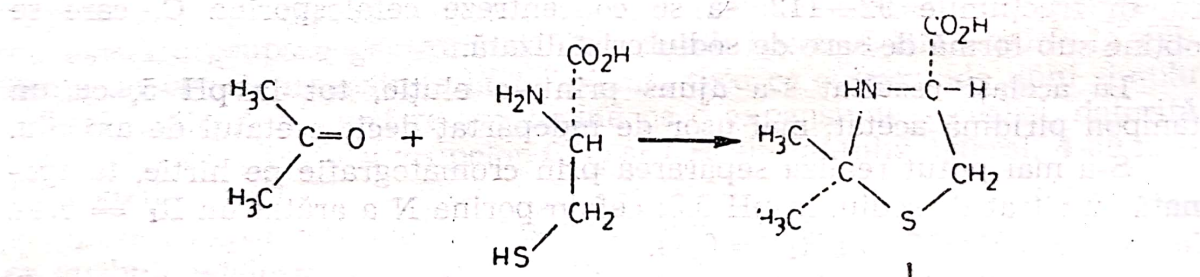
cernării acestui premiu, Woodward a comunicat mersul sintezei cefalosporinei C, caracterizînd realizarea ei „prin prezentarea unor cercetări complet noi, care vor elucida unele aspecte ale spiritului muncii contemporane în chimia de sinteză” [14b].

Produsul de bază de la care s-a pornit în realizarea sintezei acestui antibiotic a fost L (+) cisteina, substanță cu o structură apropiată de a acidului β -lactamic din molecula cefalosporinei C:

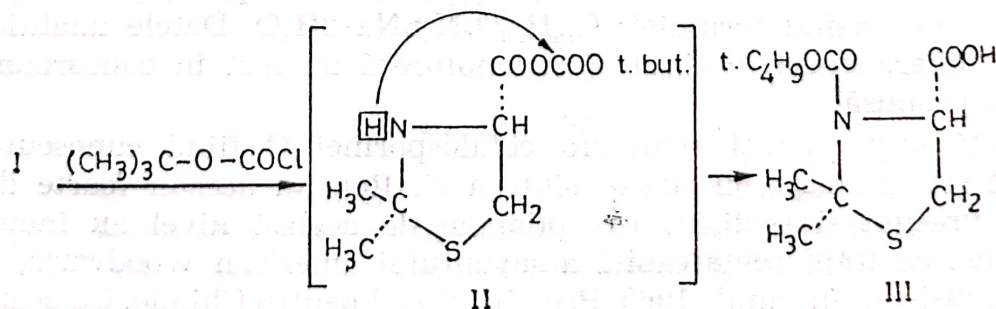


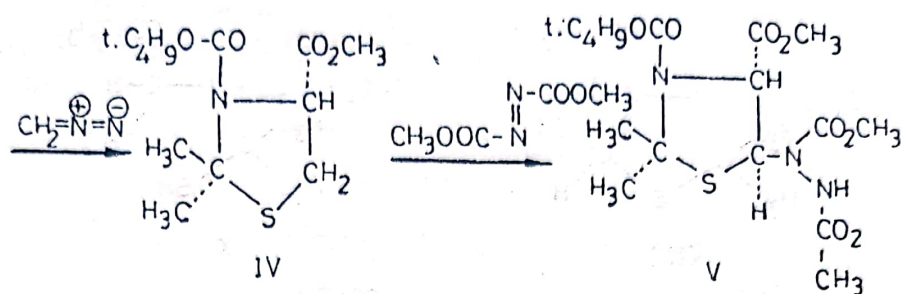
Din punct de vedere chimic, cisteina conferă o serie de avantaje pentru sinteză, grație prezenței unor funcții foarte reactive, existente în molecula ei, și a atomului de carbon asimetric, din poziția α . Este posibilă astfel realizarea și obținerea cu ușurință a diferitelor modificări convenabile moleculei, în vederea efectuării sintezei propuse. Este util, de asemenea, de a releva reactivitatea foarte redusă a grupării metilen, prezentă în cisteină.

Prima operație întreprinsă a avut drept obiectiv modificarea structurii cisteinei, de așa manieră, încît să se micșoreze din reactivitatea accentuată a moleculei. În acest scop aminoacidul a fost condensat cu acetona și convertit într-un nucleu tiazolidinic substituit; se obține acidul

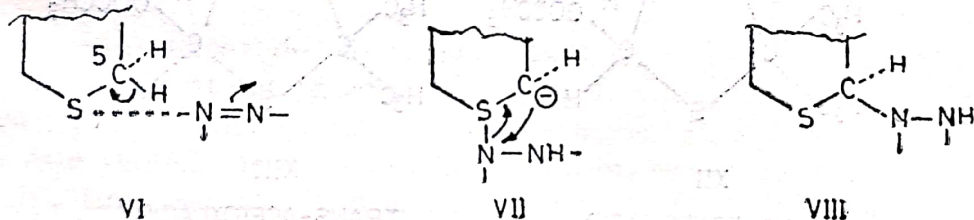


L (—)-2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxilic (I), care, în prezența terț-butiloxycarbonilului, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{COCl}$, formează acidul L (—)-terț-butiloxycarbonil-2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxilic (III).

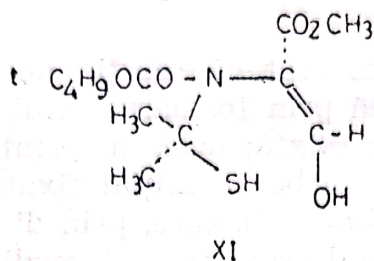
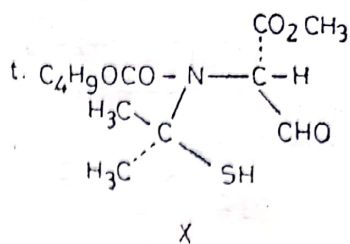
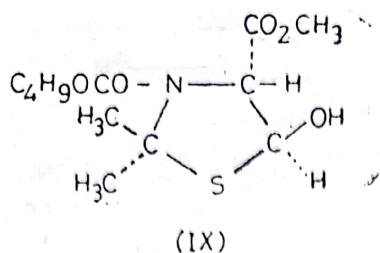




Este interesant de observat că reacția de acilare din care rezultă compusul (III) se realizează prin formarea unui intermediar (II), care, în realitate, este o anhidridă mixtă; aceasta, printr-un transfer intramolecular al grupării t-butiloxycarbonil, inițial fixată pe funcția carboxil, se transformă în produsul acilat (III), care, prin diazometan, trece în esterul metilic respectiv (IV). Este de remarcat că modificările menționate, efectuate în molecula cisteinei, au fost suficiente pentru ca gruparea metilen să devină mai reactivă decât era inițial în molecula aminoacidului. Astfel, esterul (IV) reacționează cu un exces de azodicarboxilat de metil, rezultând hidrazodiesterul respectiv (V), cu un randament aproape cantitativ. Studii efectuate asupra mecanismului acestei reacții arată că inițial are loc un atac al atomului de sulf asupra grupării azo (VI) din azodicarboxilatul de metil, și, odată cu migrarea atomului de hidrogen al metilenului la

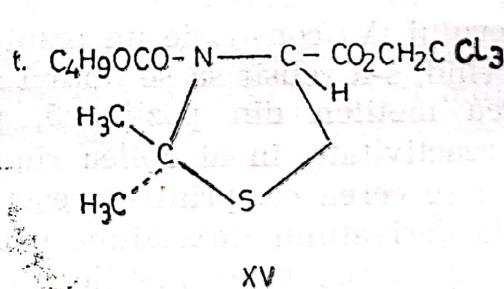
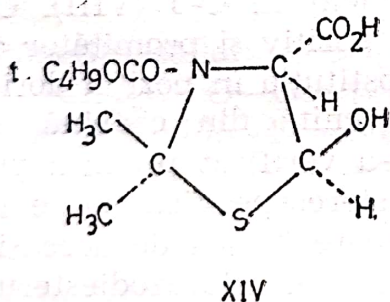
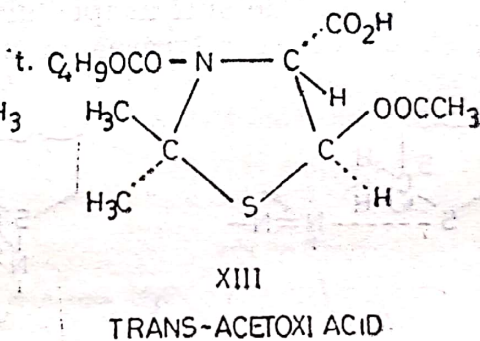
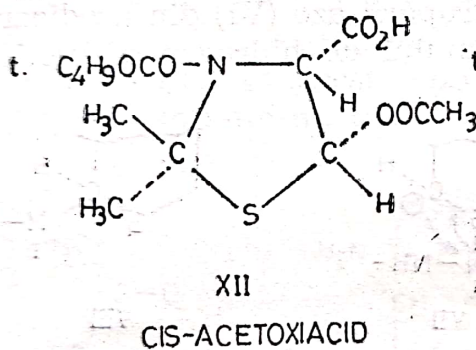


celălalt atom de azot, radicalul hidrazoester, fixat temporar pe atomul de sulf (VII), se mută, devenind un substituent la C-5 (VIII). Obținerea hidrazoesterului (V) constituie un rezultat pozitiv și promițător deoarece, în primul rând, s-a reușit să se obțină substituția în poziția dorită, adică la gruparea metilen din poziția 5, provenită din cisteină, care era lipsită de reactivitate, în al doilea rând s-a verificat premisa pusă, conform căreia se cerea ca, printr-o reacție stereospecifică, să se introducă în molecula derivatului tiazolidinic o grupare bazică de aceeași parte a ciclului cu gruparea ester metilic, de la C-4. Hidrazodiesterul (V) se oxidează cu tetracetat de plumb, în benzen, la fierbere, timp de două ore, iar produsul reacției este tratat cu un exces de acetat de sodiu anhidru în metanol, transformându-se în transhidroxiesterul (IX). Odată cu obținerea transhidroxiesterului (IX) intervin o serie de interesante considerații teoretice de tautomerie, amplu dezvoltate de Woodward, între care se menționează posibilitatea de transformare a transhidroxiesterului (IX)



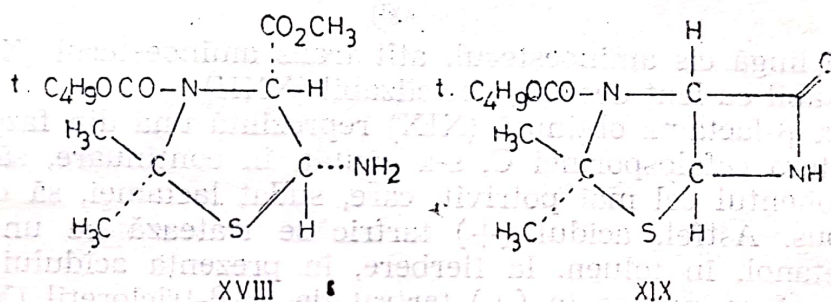
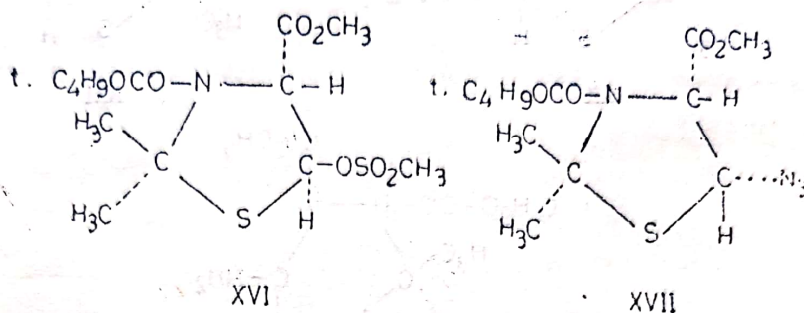
în tautomerul său, sub forma unui izomer linear de natură aldehidică (X), care, la rândul său, se tautomerizează într-un ester β -hidroxiacrilic (XI).

Pentru obținerea acid-alcoolilor, de tipul (XIV), se pleacă de la acidul tiazolidinic respectiv (III), a cărei funcție carboxil se blochează cu gruparea β,β,β -tricloretic, care este eliminată după introducerea funcției



hidroxil în poziția 4, obținându-se trans acid-alcoolul (XIV). Astfel, prin intermediul produsului XV, este tricloretic, s-a putut ajunge la un amestec de trans și cis acetooxiacizi, separați fiecare în stare cristalină, forma cis fiind în cantitate mai mică. Cele două substanțe stereoizomere, prin hidroliză, sint transformate în același trans acid alcool (XIV).

Reluând firul sintezei, trans hidroxiesterul (IX) se transformă în cis azidoesterul respectiv; într-adevăr, compusul (IX), fiind pus în prezența clorurei de metansulfonil, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, în mediu de dimetilformamidă și în

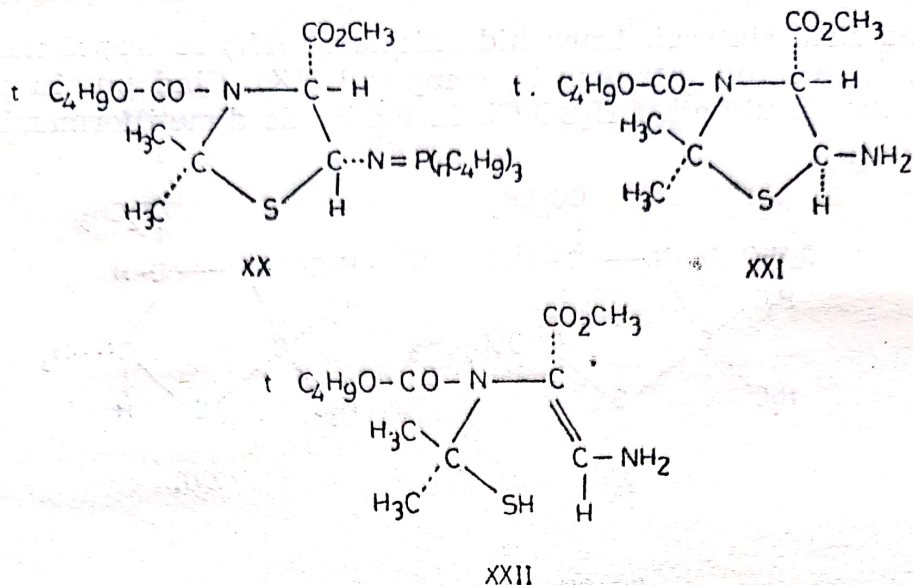


prezența unui exces de diizopropilamină, formează metansulfonil derivatul (XVI). Acest intermediar, cu azotura de sodiu, trece în azida respectivă (XVII), odată cu inversiunea pozițiilor substituenților de la C-5. Azida este redusă cu amalgam de aluminiu, în soluție de alcool metilic, la -15° , timp de 24 de ore, în cis aminoesterul respectiv (XVIII), a cărui structură a fost confirmată de un studiu cristalografic cu raze X.

Pînă la această fază a sintezei s-a putut realiza introducerea unui atom de azot orientat în poziția β , întocmai ca în molecula de cisteină și în felul acesta întreaga problemă de stereochemie prezentată de cefalosporine este considerată rezolvată.

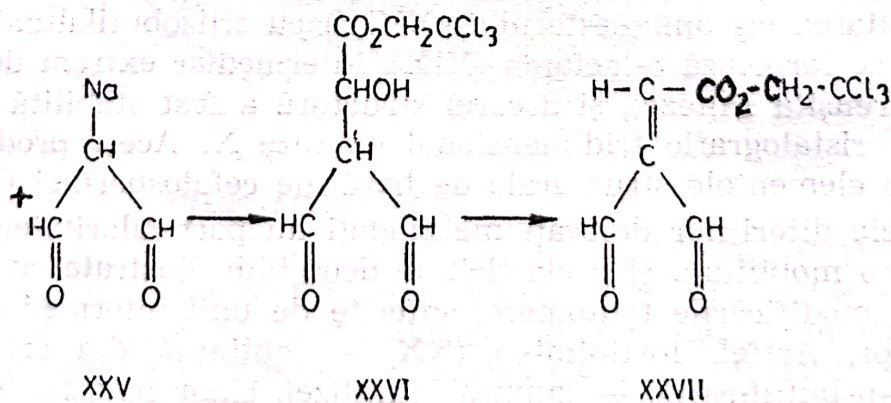
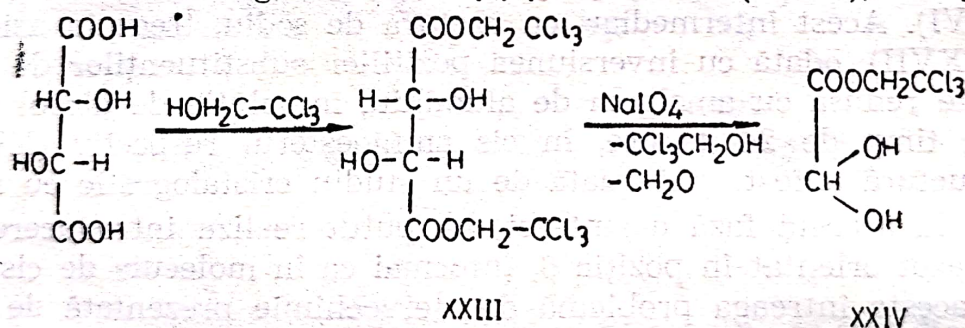
Obiectivul următor al sintezei constă în construirea ciclului β -lactamic, prin tratarea cis aminoesterului (XVIII) cu triizobutilaluminium în toluen, când se formează β -lactama (XIX), intermediar extrem de important pentru reuşita sintezei, şi a cărei structură a fost stabilită în urma unui studiu cristalografic tridimensional cu raze X. Acest produs cheie conţine toate elementele structurale de bază ale cefalosporinei C.

Moleculele diferiților derivați menționați au particularitatea de a fi înzestrați cu o mobilitate și o elasticitate deosebite, ilustrate cu exemple privitoare la modificările tautomere, suferite de unii intermediari, și de cazul următor. Astfel, fosfinimina (XX) — obținută din azidoesterul (XVII) și tri-*n*-butilfosfină — supusă hidrolizei, chiar în condiții blânde,

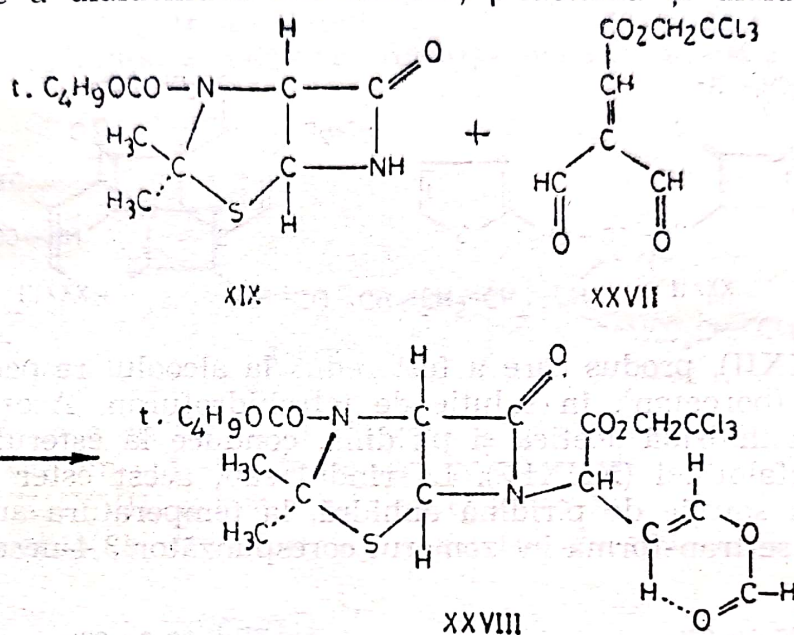


formează pe lângă cis aminoesterul, atât trans aminoesterul (XXI), cât și un izomer stabil cu lanț deschis, neciclizabil (XXII).

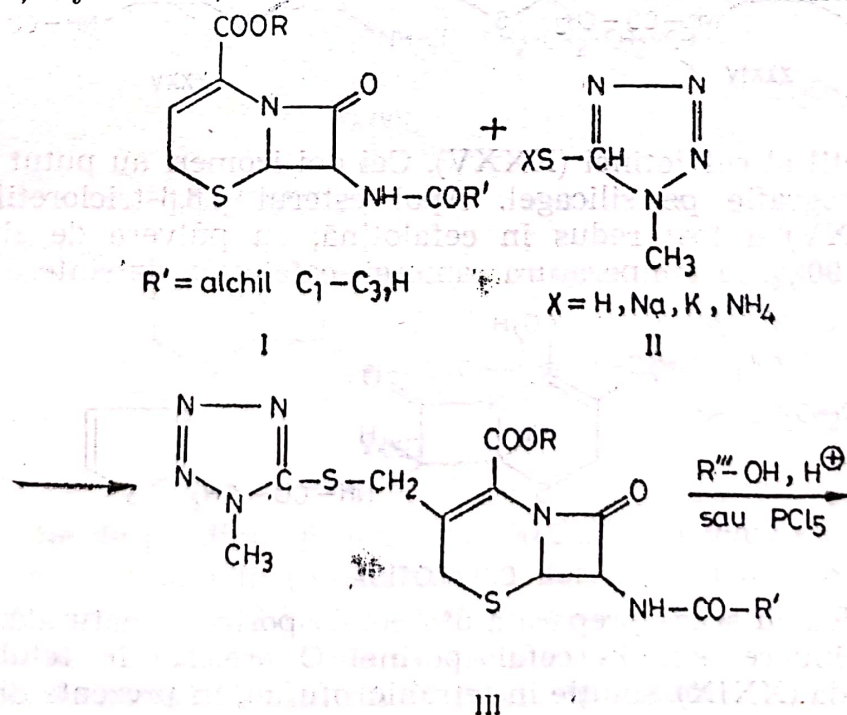
Deoarece β -lactama obținută (XIX) reprezintă una din fazele importante în sinteza cefalosporinei C, s-a căutat, în continuare, să se sintetizeze componentul cel mai potrivit, care, sudat lactamei, să conducă la scopul propus. Astfel, acidul (+) tartric se tratează cu un exces de β,β,β -tricloretanol, în toluen, la fierbere, în prezența acidului p-toluen-sulfonic, transformându-se în (+) tartrat de β,β,β -tricloretil (XXIII), intermediar care se oxidează cu metaperiodatul de sodiu, NaIO_4 , în metanol, trecând în hidrat de glioxilat de β,β,β -tricloretil (XXIV), compus care



se condensează cu sarea de sodiu a malondialdehidei (XXV), formînd un aldol (XXVI), intermediar care, distilat în prezența de n-octan, se deshidratează formînd o dialdehidă (XXVII), extrem de reactivă. Această substanță, puternic electrofilă, se poate combina cu un compus avînd un atom de hidrogen activ, cum este β -lactama (XIX), și a fost aleasă în intenția de a se evita întrebuintarea catalizatorilor, evitînd o posibilă descompunere a dialdehidei. Într-adevăr, β -lactama și dialdehida reac-

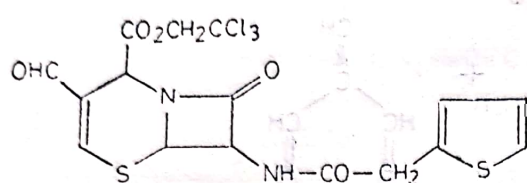


ționează în mediu de octan normal, la 80° , timp de 16 ore, rezultînd intermediarul XXVIII, care, în contact cu acidul trifluoracetic, timp de două ore și jumătate, se transformă într-o aminoaldehidă (XXIX).

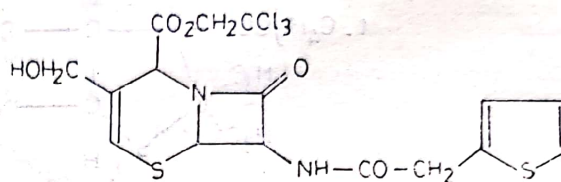


Formarea ciclului hexagonal este rezultatul atacului atomului de carbon, puternic electofil, dintr-o funcție carbonil protonată, asupra atomului de sulf, cu caracter nucleofil, așa cum este indicat în reprezentările XXX și XXXI. Woodward, în comunicarea sa [14b], a considerat că nu este necesar să se dea amănunte asupra cursului următor al sintezei.

Aminoaldehida (XXIX) se tratează, în soluție benzenică, cu clorura acidului 2-tiofenacetic, în prezență de piridină, rezultând amida res-

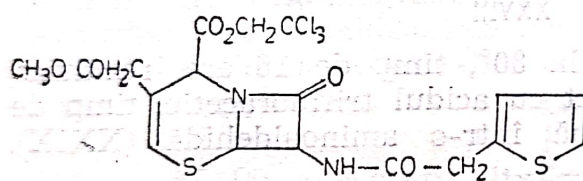


XXXII

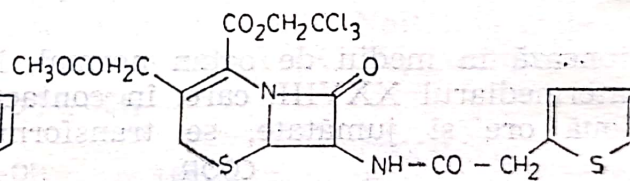


XXXIII

pectivă (XXXII), produs care a fost redus la alcoolul respectiv (XXXIII) cu diboran (boroetan), în soluție de tetrahidrofuran. Acest intermediar acetilat cu anhidridă acetică și piridină, conduce la esterul β,β,β -tricloret il al izocefalotinei (XXXIV). La rândul său, acest ester 2,3-nesaturat, conservat în soluție de piridină anhidră, la temperatura ambiantă, timp de trei zile, se transformă în izomerul corespunzător 3,4-nesaturat, esterul

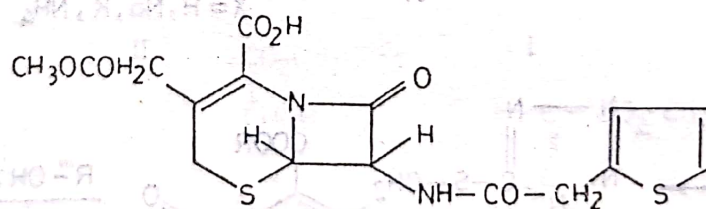


XXXIV



XXXV

β,β,β -tricloret il al cefalotinei (XXXV). Cei doi izomeri au putut fi separați prin cromatografie pe silicagel. Apoi esterul β,β,β -tricloret il al cefalotinei (XXXV) a fost redus în cefalotină, cu pulvere de zinc și acid acetic apos, 90%, la temperatura camerei; cefalotina de sinteză a fost do-

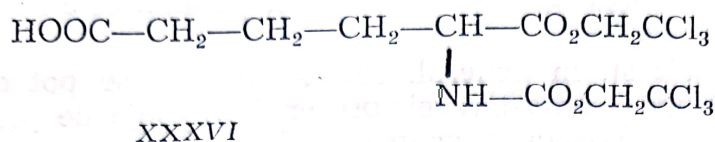


CEFALOTINA

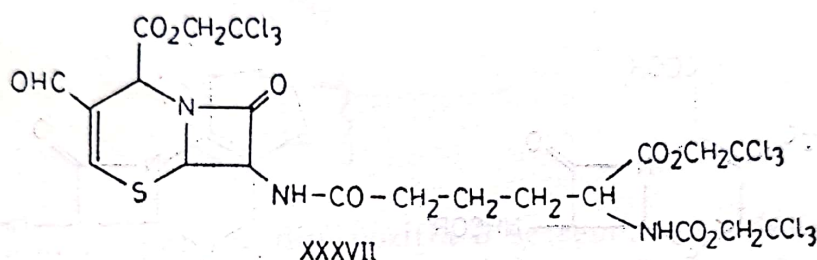
vedită identică cu aceea preparată din cefalosporina C naturală.

În continuare, sinteza cefalosporinei C are loc în felul următor: aminoaldehida (XXIX), soluție în tetrahidrofuran, în prezență diciohexil-

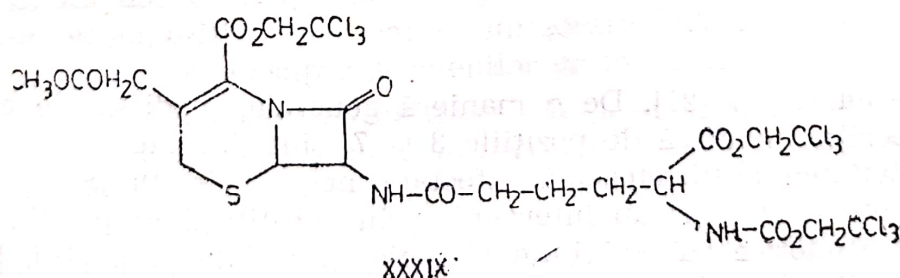
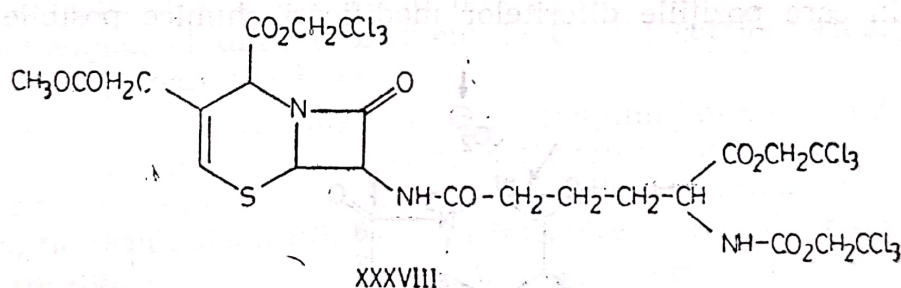
carbodiimidei, a fost codensată cu acidul N- β,β,β -tricloretloxycarbonil-D-(—)- α -aminoadipic (XXXVI), iar amestecul de reacție brut, rezultat, a



fost esterificat cu β,β,β -tricloretanol, în clorură de metilen, ce conținea dicitlohexilcarbodiimidă și piridină. Această reacție, conduce la doi pro-



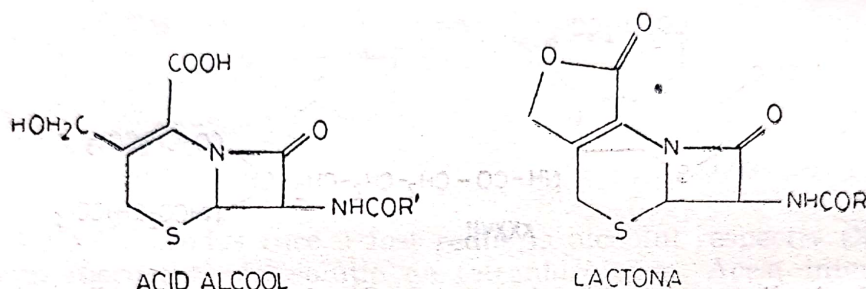
duși principali, care au fost ușor separați prin cromatografie pe silicagel, folosind ca eluant un amestec de benzen cu acetat de etil (3 : 1). Produsul, cel mai polar XXXVII, a fost redus cu diboran în mediu de tetrahydrofuran, apoi acetilat și transformat în esterul 2,3-nesaturat (XXXVIII),



care, în soluție de piridină, și menținut, trei zile, la temperatura camerei, se izomerizează trecând în (XXXIX). Cei doi izomeri au fost ușor separați, iar compusul (XXXIX) a fost redus cu pulvere de zinc și acid acetic diluat 90%, la 0°, timp de două ore și jumătate, timp în care se transformă în cefalosporină C, identică cu produsul natural.

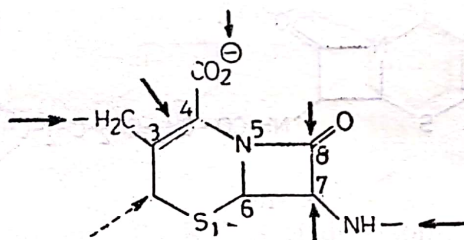
Cefalosporina C este relativ stabilă față de soluțiile acide, pierzînd foarte puțin din activitate prin menținerea, timp de patru ore, la temperatura camerei, în soluție de acid clorhidric, 0,1 N; în schimb, este repede inactivată în soluțiile alcaline.

Atît cefalosporina C cît și, în general, cefalosporinele, se pot desacetila la C_3 cu ajutorul citrusetilesterazei, prezentă în coaja de portocale; derivații obținuți, care poartă o grupare 3-hidroximetil, au luat denumirea de acizi cefalosporadesici. Acești derivați se lactonizează cu ușurință în mediu acid formînd cefalosporadesolactonele respective; se



pot forma și printr-o hidroliză directă în mediu acid, obținîndu-se mai rapid lactonele respective.

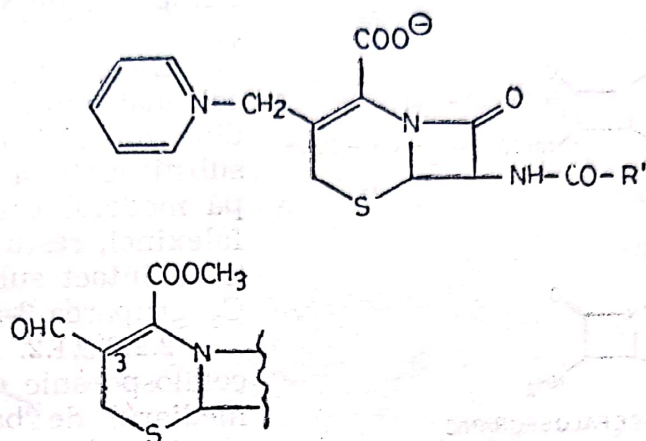
Structura de bază a nucleului cefalosporinic este figurată schematic, formulă în care pozițiile diferitelor modificări chimice posibile au fost



însemnate cu săgeți [21]. De o manieră generală, modificările efectuate în orice poziție, în afară de pozițiile 3 și 7, sînt limitate în ceea ce privește activitatea antibacteriană, afectată negativ în proporții diferite. Astfel, multe modificări au intervenit prin substituții în poziția 7, obținîndu-se antibiotice cu activitate biologică variabilă [13], [16], [17], iar altele în poziția 3, [18], [19], [20].

Deplasarea grupării acetoxi a fost foarte mult studiată pentru că atomul C_3 , prin substituții corespunzătoare, putea permite obținerea de cefalosporine semisintetice; pe această cale s-au creat un mare număr din acești derivați. Într-adevăr, considerînd dubla legătură din eiclu ca fiind o grupare alil, fracțiunea din moleculă, corespunzătoare grupării

acetoxialil, permite ușor desacetilarea în prezență de substanțe nucleofile, cum ar fi piridina.



La atomul de carbon din poziția 3 se semnalează înlocuirile cele mai diverse cu radicali nucleofili de tip $-\text{CH}_2\text{X}$, în care X poate fi $-\text{N}_3$ (azidă), $-\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{SC}_2\text{H}_5$, $-\text{S}-\text{C}(\text{NH}_3)=\text{NH}$ (derivăți de izotiouree), piridil etc.

De asemenea, este util a menționa că prin oxidarea corespunzătoare, gruparea metilen, al unui substituent la C_3 din cefalosporină, se poate transforma în grupare aldehidă.

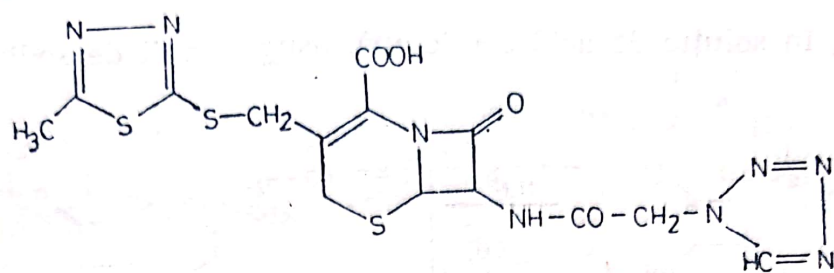
Având în vedere polaritatea ridicată a lanțului lateral, acidul α -amino-adipic, prezenței căruia se datorește activitatea antimicrobiană slabă a cefalosporinei C, s-au încercat diferite modificări la atomul C_7 al acestui antibiotic, fie prin substituții, fie prin înlocuirea acidului aminat.

Substituțiile prin acilarea grupării amino, cum ar fi N-benzilcefalosporina C, au dat derivați cu o creștere moderată a activității asupra germenilor grampozitivi, dar cu o micșorare foarte semnificativă a acțiunii antimicrobiene asupra germenilor gramnegativi.

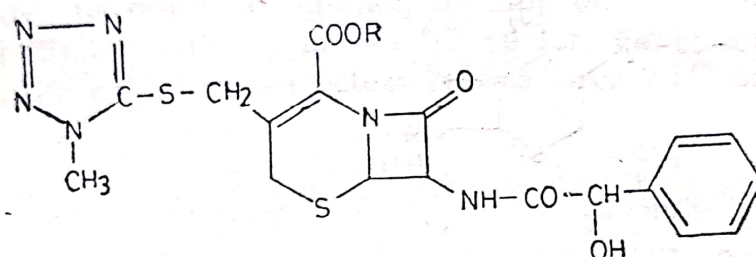
Aceste modificări, deși foarte accesibile, n-au dus la rezultate deosebite și din această cauză studiile s-au îndreptat mai mult asupra înlocuirii catenei laterale, operație care s-a dovedit foarte dificilă, dar nu imposibilă.

Greutățile întâlnite într-o perioadă (1949—1950) când se încerca obținerea acidului 6-aminopenicilanic ca materie primă pentru prepararea penicilinelor de semisinteză, au incitat cercetătorii, ce se ocupau cu studiul cefalosporinelor, la adoptarea unei direcții de lucru analoage, având deci, ca prim obiectiv, prepararea acidului 7-aminocefalosporanic.

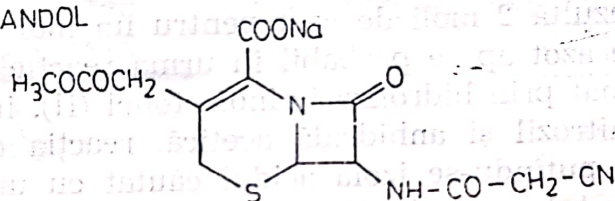
Dintre substituenții la C_7 , destul de numeroși cei mai importanți sînt cefalotina, cefaloridina, cefaloglicina și cefalexina; dintre aceștia



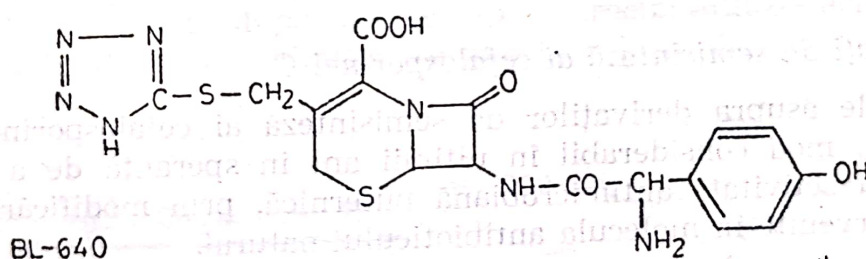
CEFAZOLINA



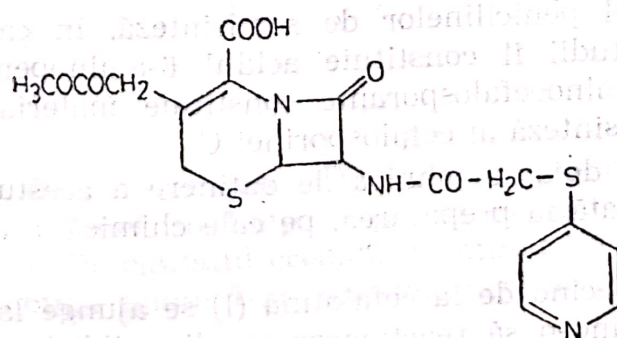
CEFAMANDOL



CEFACE TRIL

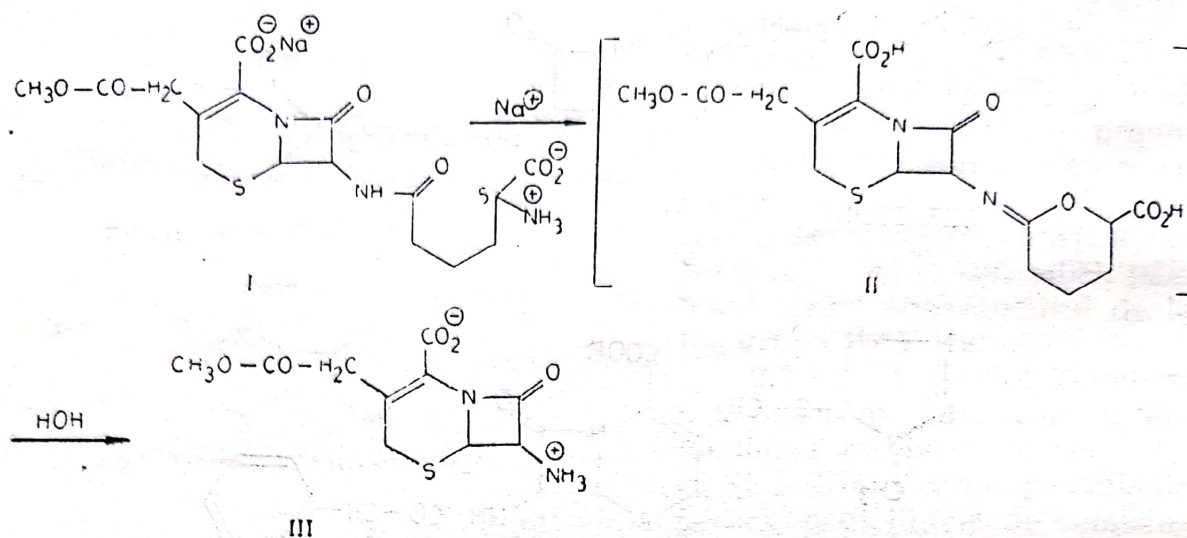


BL-640



CEFAPIRINA

acid azotos, în soluție de acid acetic-apă, asupra sării de sodiu a cefalo-



sporinei C (I), rezultă 2 moli de azot pentru un mol de cefalosporină C. Al doilea mol de azot apare probabil în urma reacției reactivului asupra 7-ACA (III), format prin hidroliza iminolactonei (II), intermediar instabil. Cu clorură de nitrozil și anhidridă acetică, reacția dezaminării 7-ACA este împiedicată, putându-se izola acidul căutat cu un randament redus de 70%. Randamentul crește la 40%, prin efectuarea reacției în acid formic, substanță care are avantajul de a fi în același timp și volatil și mai bun solvent al cefalosporinei C (I). După evaporarea acidului din reacție și diluare cu apă, 7-ACA se obține în stare cristalină, de puritate analitică.

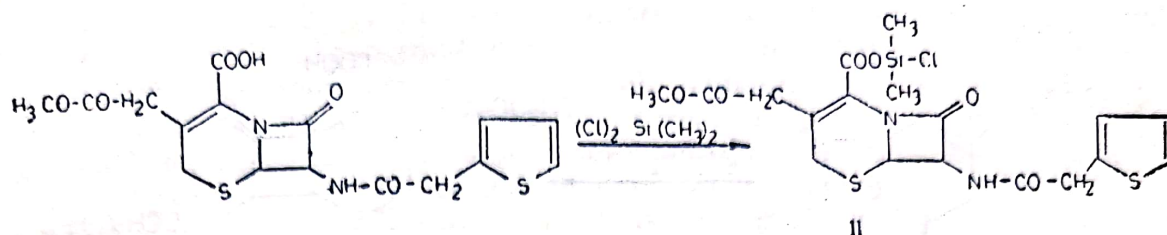
Derivați de semisinteză ai cefalosporinei C.

Studiile asupra derivaților de semisinteză ai cefalosporinei C s-au înmulțit în mod considerabil în ultimii ani în speranța de a se obține derivați cu activitate antimicrobiană puternică, prin modificări considerabile intervenite în molecula antibioticului natural.

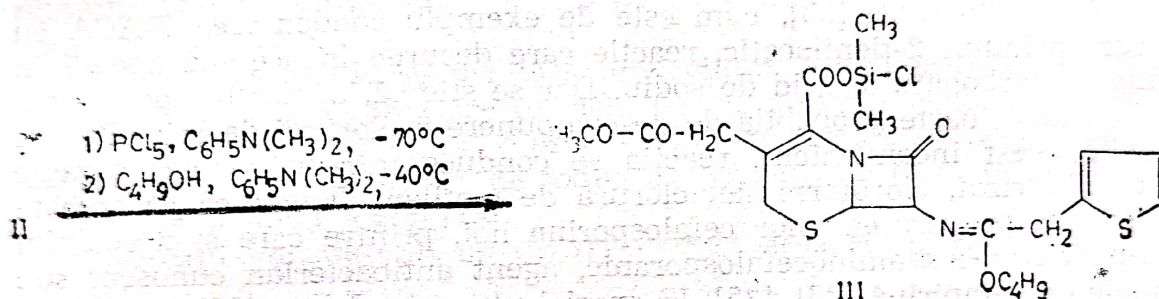
Ca și în cazul penicilinelor de semisinteză, în care materialul de bază al acestor studii îl constituie acidul 6-aminopenicilanic; în mod analog acidul 7-aminocefalosporanic constituie materia primă necesară derivaților de semisinteză ai cefalosporinei C.

S-a menționat deja că tehnica de obținere a acestui acid este similară cu aceea aplicată la prepararea, pe cale chimică, a acidului 6-aminopenicilanic.

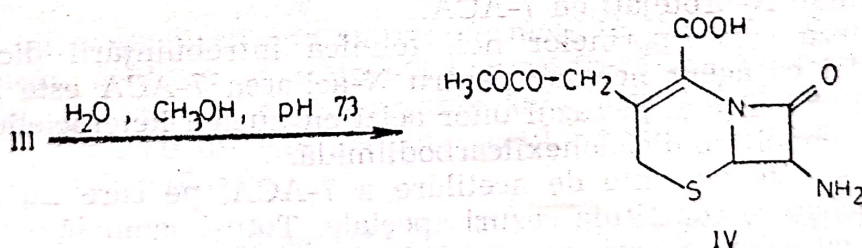
Într-adevăr, plecând de la cefalotină (I) se ajunge la acidul 7-aminocefalosporanic, făcând-o să reacționeze cu dimetildiclorosilanul, în mediu de clorură de metilen și în prezența dimetilanilinei: se formează dimetilsilil-esterul cefalotinei (II). După răcirea soluției obținute la circa -55°C , se adaugă cantitatea necesară de pentaclorură de fosfor, ceea ce face



ca temperatura să se ridice la -40°C , menținându-se la acest nivel timp de 2 1/4 ore, după care se răcește la -70°C , când se adaugă dimetilanilina și apoi cantitatea necesară de butanol, în timp de 1 1/2 minute, temperatura soluției fiind menținută la -40°C ; se formează iminobutil-eterul respectiv (III). Se lasă să se perfecteze reacția circa 2 1/2 ore, timp după



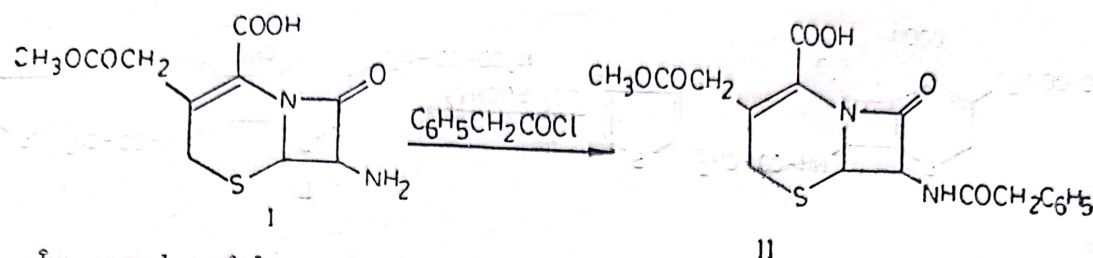
care se adaugă cantitatea respectivă dintr-un amestec de apă și metanol, după ce pH-ul amestecului de reacție s-a adus la 3,5 prin adăugare de carbonat acid de amoniu. Se menține, pentru perfectarea reacției, timp de 20 ore, la 5°C , după care se separă precipitatul de acid 7-aminocefalosporanic (IV) care ulterior se purifică prin dizolvare în apă la



pH 7,3 și tratare cu cărbune activ. După care se adaugă o dată și jumătate volumul de metanol, în timp ce pH-ul soluției se aduce la 3,5 cu acid clorhidric 4 N. Precipitatul cristalizat obținut, se separă prin filtrare la circa 5°C ; se obține acidul 7-aminocefalosporanic cu un randament de circa 92,50% [43].

Loder și colab. [32], studiind structura cefalosporinei C, au izolat o mică cantitate de acid 7-aminocefalosporanic (7-ACA) (I) reușind să acileze cu clorura de fenilacetil gruparea 7-amino, pentru a sintetiza cefalo-

ramul (II):

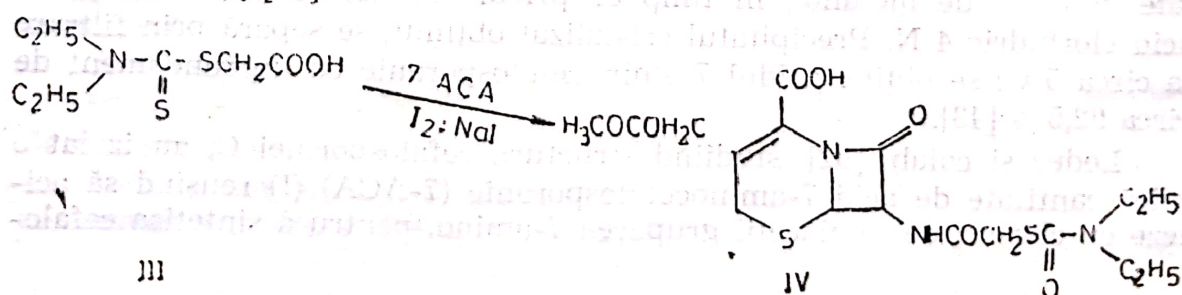


În cazul cefalosporinelor de semisinteză, acilarea funcțiunei amină din 7-ACA se realizează după aceleași metode indicate la aplicarea 6-APA; în aceste cazuri, pentru a evita problema insolubilității 7-ACA, se întrebuintează esteri, care odată acilați, prin hidroliză se transformă în cefalosporine noi. În acest mod s-au putut prepara numeroase cefalosporine semisintetice condensând 7-ACA cu clorurile de acid ale acizilor arilacetici substituiți [33], cum este de exemplu condensarea 7-ACA cu clorura acidului 2-tienilacetic, reacție care decurge în acetonă apoasă în prezența carbonatului acid de sodiu. Dar se știe că, în mediu apos există posibilitatea foarte probabilă de descompunere a clorurei de acid. Pentru a evita acest inconvenient, reacția se conduce într-un solvent organic bine anhidrizat, cloroform sau clorură de metilen. O tehnică ca aceasta a servit la prepararea unor cefalosporine noi, printre care și a acidului 7-(4-piridiltio)-acetaminocefalosporanic, agent antibacterian cunoscut sub numele de cefapirină [33], [35]. În special ultimul colectiv [35], condus de Spencer, găsește că agentul protector cel mai avantajos, deci ușor de eliminat în mediu acid, este acela care conține în moleculă gruparea t-butoxicarbonil, după cum se constată de exemplu la prepararea cefaloglicinei. Este de remarcă că în condiții similare de reacție molecula derivaților de penicilină nu rezistă (Ekström și colab.) [36], ceea ce arată stabilitatea mai mare a nucleului cefalosporinelor.

În alte cazuri, se utilizează tehnica anhidridelor mixte în cuplarea acizilor aminați N-protejați cu 7-ACA.

În sinteza cefalosporinelor noi, tehnica întrebuințării diciclohexilcarbodiimidei ca agent necesar pentru N-acilarea 7-ACA este mult mai rară; se aplică mai ales în cazul unor acizi cu nucleu heterociclic, activați în mod convenabil de diciclohexilcarbodiimidă.

Există și alte variante de acetilare a 7-ACA, pe care nu le putem menționa deoarece constituie cazuri speciale. Totuși semnalăm tioacetilarea 7-ACA cu acidul S-carboximetil-N,N-dietilditiocarbamic (III). la pH 7 (tampon), în prezență de iod-iodură de sodiu; se obține dietilcarbamoilmercaptoacetamido-cefalosporanatul de sodiu (IV), cu un randament mediu, de 24% [42]:

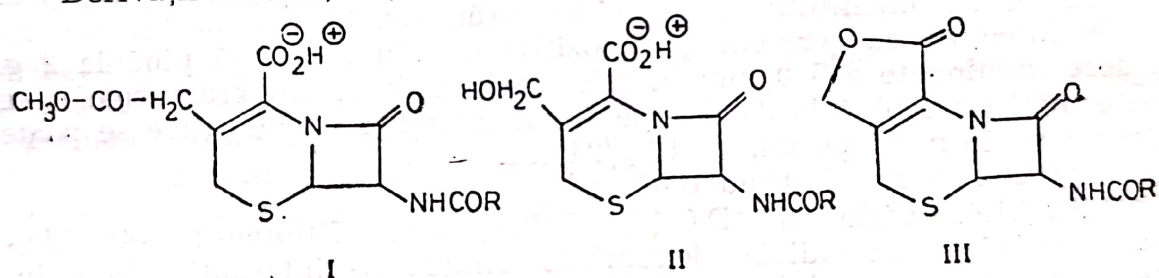


Posibilitățile de obținere a cefalosporinelor de semisinteză sînt mai numeroase decît ale penicilinelor, deoarece substituții se pot face atît în poziția 7, asemănător cu penicilinele semisintetice, substituite într-o poziție analoagă, la atomul de carbon 6, cît și în poziția 3, prin înlocuirea grupării acetiloxi; modificări pot interveni, de asemenea, asupra grupării carboxil prin formare de esteri, de exemplu cu alcoolul t. butilic sau cu β,β,β -tricloretanolul. Atomul de sulf poate servi pentru prepararea de derivați prin ușoară oxidare cu peracizi sau metaperiodați, conducînd la cefalosporine sulfoxidate. În ceea ce privește ciclul dihidrotiazinic însuși, se poate nota deplasarea dublei legături între atomii de carbon 2 și 3, ceea ce conferă o stabilitate mai mare nucleului β -lactamic, dar și o pierdere totală a activității antibacteriene ale noilor cefalosporine.

Cu aceste posibilități, într-adevăr numărul cefalosporinelor de semisinteză este foarte mare, dar al celor care au pătruns în practica medicală obișnuită este restrîns doar la cîteva medicamente: cefalotina, cefaloridina și cefalexina.

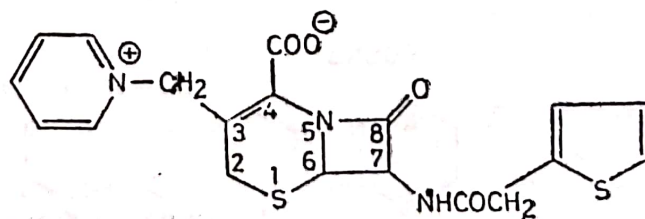
Primii derivați de semisinteză ai acidului 7-aminocefalosporanic au fost obținuți prin acilarea acestui acid fie cu clorurile acidului respectiv, fie cu anhidride mixte, în prezența N,N'-diciclohexilcarbodiimidei; se izolează sub formă de săruri de sodiu, de potasiu sau chiar de acizi liberi (Chauvette și colab. 1962) [13].

Derivații noi obținuți de tip (I) au fost desacetilați de către acetil-



esteraza cojilor de portocale și transformați în derivați desacetilați (II), care, în mediu acid sau cu anhidrida acetică, trec în cefalosporadesolactone (III); astfel, se confirmă o presupunere anterioară că înlocuirea radicalului α -aminodipil, cu diferite grupuri acetyl, conduce la mărirea substanțială a activității biologice.

2.2.2.3.1.3. Cefaloridina (D.C.I). Ceporan, Ceforin, sarea internă a acidului 7-(2-tienilmetil-acetamido)-3-(1-piridil-metil)- Δ^3 -cefem-4-carboxilic, $C_{19}H_{17}O_4N_3S_2$, substanță cristalizată, incoloră, solubilă în apă, soluția apoasă avînd un pH acid, 4,5–5, $[\alpha]_D^{20} + 47,7^\circ$ (c, = 1,25 în apă).



Se prepară prin acilarea acidului 7-aminocefalosporanic cu clorura de acetyl-2-tiofen și înlocuirea grupării acetoxi prin piridină [23]. Cefaloridina este destul de stabilă, atât ca atare cât și în soluție apoasă; în soluții stabilitatea este mai limitată, circa patru zile, la întuneric și 25°. Antibioticul este sensibil la lumină și în mediu alcalin își pierde repede activitatea antibacteriană. Această activitate se manifestă asupra cocilor grampozitivi, pneumococi, streptococi, stafilococi, asupra bacteriilor grampozitive, *Bacillus anthracis*, specii de *Clostridium*, de *Corynebacterium diphtheriae*. Asupra germenilor gramnegativi, cefaloridina este activă atât asupra cocilor, *Neisseria gonorrhoeae* și *N. meningitidis*, cât și asupra bacteriilor, *E. coli* și cele din genul *Salmonella*, *Shigella*. Sensibile sînt *Treponema pallidum* și unii enterococi, speciile de *Haemophilus*, *Klebsiella* cât și unele specii de *Proteus*, în schimb cele de *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*) nu sînt influențate, ca și virusurile, ciupercile, protozoarele. Activitatea antibacteriană este de tip bactericid, iar stabilitatea acestui antibiotic este mai mare față de β -lactamaza produsă de stafilococi, decît β -lactamaza germenilor gramnegativi.

Pe cale orală, cefaloridina se resoarbe în cantități foarte mici, astfel încît, această cale nu este recomandabilă și se administrează mai ales intravenos și intramuscular. Asocierea cu probenecid asigură o remanență mai mare în organism a antibioticului.

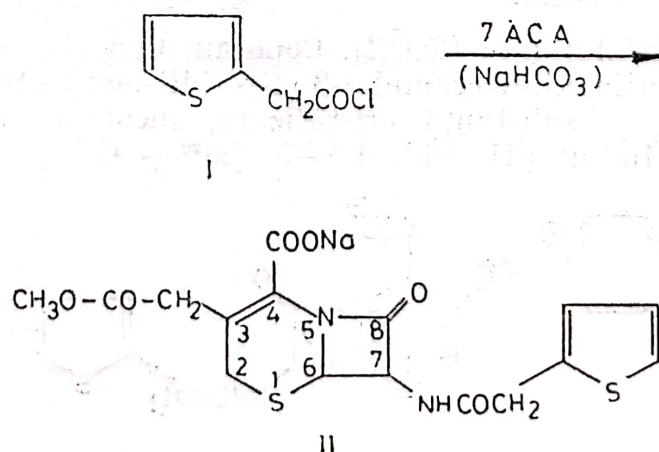
Reacțiile secundare de tip alergic sînt destul de rare, însă, prin prelungirea tratamentului, se pot ivi tulburări renale.

În infecțiile cu germeni grampozitivi se administrează pînă la 2 g, în doze fracționate a 500 mg; în cele produse de agenți gramnegativi se poate mări doza pînă la 3—4 g pe zi. În infecțiile foarte grave se poate administra, în mod special, 8—12 g/24 ore.

Flacoane cu 250, 500 sau 1000 mg.

2.2.2.3.1.4. Cefalotina (D.C.I.), Keflin, acid 7(tiofen-2-acetamido)-cefalosporanic (sare sodică), denumirile comerciale internaționale amintite se referă la sarea de sodiu, $C_{16}H_{15}O_6N_2S_2Na$, [13], [24], pulvere cristalină, foarte solubilă în apă, a cărei activitate scade, cu timpul în soluție apoasă și care se pierde repede în contact cu serul.

Se prepară acilînd 7-ACA cu clorura acidului 2-tienilacetic (I) reacție care decurge în acetonă apoasă în prezența carbonatului acid de sodiu:



Activitatea antimicrobiană a acestui antibiotic este foarte asemănătoare cu a cefaloridinei și cu a cefapirinei dar se pierde repede în contact cu aerul.

Activitatea optimă a cefalotinei este cuprinsă într-o zonă acidă de pH și în jurul zonei neutre, 6—7,3 condiții în care este foarte activă, fiind bactericidă.

Față de cefalosporinaza sau β -lactamaza produsă de unii germeni, ca *Aerobacter*, *Proteus*, *Hafnia*, unii stafilococi și enterococi, unii germeni gramnegativi, coli, specii de *Shigella* etc., cefalotina ca și cefaloridina sînt inactivate.

Cefalotina ca și cefaloridina se administrează sau intravenos sau intramuscular; aceasta din urmă cale de administrare este dureroasă. Eliminarea antibioticului se face prin urină, în primele șase ore; eliminarea este masivă, fapt pentru care cefalotina se recomandă în infecțiile căilor urinare. O parte din antibiotic se elimină sub formă de metabolit, ca desacetilcefalotina. De asemenea, se recomandă în tratamentul infecțiilor căilor respiratorii, în peritonită și în alte infecții cu germenii cefalotinosensibili.

Se remarcă toleranța deosebit de bună a acestui produs, toxicitatea sa fiind mai mică chiar decît a penicilinei G.

Flacoane de 250, 500 mg.

2.2.2.3.1.5. Cefalexina, Ceporex, acid 7-(fenilamino-acetamido)-3-metil- Δ^3 -cefem-carboxilic, este unul dintre cei mai recenți derivați ai cefalosporinei C și este caracterizat prin faptul că se absoarbe, contrar celorlalte două antibiotice, pe cale orală, manifestîndu-și activitatea atît față de germenii gramnegativi cît și față de cei grampozitivi. Rezultatele practice arată că această substanță este indicată în tratamentul infecțiilor cu diferiți germeni ai aparatului respirator, urinar, ai pielii și al diferitelor țesuturi.

Cefalexina este repede absorbită, este excretată în foarte scurt timp de la administrare și este mai puțin toxică decît cefaloridina. Este un antibiotic cu spectru larg de acțiune, cu proprietăți bactericide asupra unei largi game de germeni, distrugînd mai repede germenii gramnegativi. Este activă față de stafilococul auriu, chiar și asupra acelor tulpini rezistente la penicilină; în plus, infecțiile determinate de *Streptococcus haemolyticus* și *Diplococcus pneumoniae* sînt puternic influențate, deoarece germenii respectivi sînt foarte sensibili la cefalexină. Cu sensibilitate variabilă sînt *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus viridans* și *S. faecalis*.

Dintre germenii gramnegativi sînt sensibile multe tulpini de *Escherichia coli*, de asemenea tulpini de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* și diverse tulpini de *Haemophilus influenzae*.

Cele două specii de *Neisseria* (*N. gonorrhoeae* și *N. meningitidis*) sînt extrem de sensibile ca și tulpinile de *Salmonella* și *Shigella*. Asupra altor germeni de *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morganis*), cefalexina este foarte rar activă și complet inactivă față de *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Mycobacterium tuberculosis*.

Cefalexina rezistă la acțiunea penicilinazei și după administrarea orală, absorbția este rapidă, aproape completă, nefiind întârziată decât în cazul în care antibioticul a fost administrat odată cu masa bolnavului sau imediat după-masă, dar și așa, aproape întreaga cantitate este absorbită.

Cefalexina se concentrează mai ales în rinichi și ficat.

Eliminarea antibioticului se face aproape în totalitate prin urină, sub formă activă, cantitatea maximă între 1—6 ore.

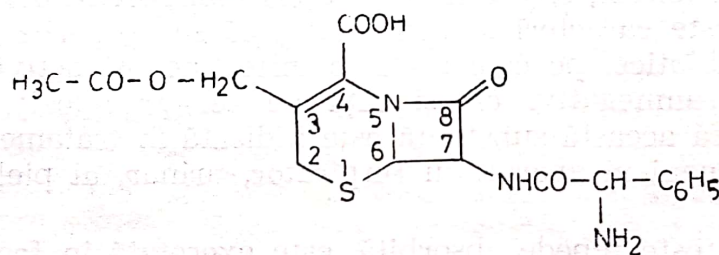
Combate cu eficacitate infecțiile determinate de germenii cefalexino-sensibili, astfel antibioticul este recomandat în infecțiile aparatului respirator, urinar, în infecțiile țesuturilor moi și ale pielii; sînt puternic influențate în mod pozitiv pneumoniile, brohopneumoniile, bronșitele etc., pielonefrita acută și cronică, cistita, prostatita etc., și alte forme de infecții: erizipel, celulită, otită, gonoree etc.

Reacțiile secundare apar rar avînd în vedere toxicitatea redusă a antibioticului, dar, la unele persoane, se pot semna reacții ușoare, greață, vărsături, diaree, anorexie etc.

Doza: 1—4 g, în 24 ore, în doze fracționate, după gravitatea infecției.

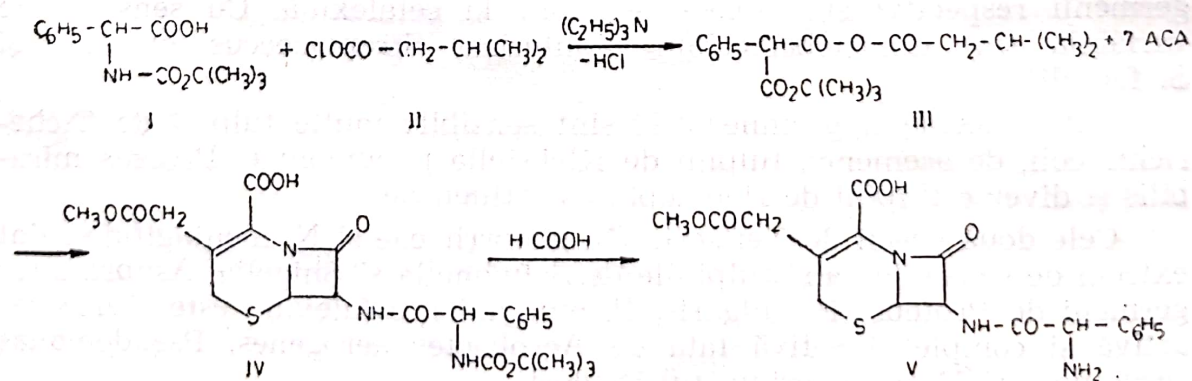
2.2.2.3.1.6. Cefaloglicina (C.D.I.), acid 7-(fenilaminoacetamido)-cefalosporanic, $C_{18}H_{19}O_6N_3S$.

În cadrul generalităților cu privire la derivații de sinteză ai cefalosporinei C a fost descris principiul unei metode de preparare.



Cefaloglicina este foarte apropiată ca structură chimică de cefalexină, diferența constă în substituentul din poziția 3, care, la cefaloglicină, este clasic, gruparea acetoximetil, iar la cefalexină este radicalul metil.

Ca exemplu de derivați de aminoacizi ai cefalosporinelor se prezintă și sinteza cefaloglicinei (V). În acest scop se utilizează metoda anhidride-



lor mixte, prin cuplarea acizilor aminați N-protejați cu 7-ACA, astfel acidul D- α -t-butoxicarboxamidofenilacetic (I) se tratează cu cloroformiatul de izobutil (II) în tetrahidrofuran, în prezența trietilaminei, obținându-se anhidrida mixtă (III), care în prezența 7-ACA, formează intermediarul (IV). Acesta, supus acțiunii acidului formic 50%, pierde gruparea protectoare N-t. butiloxicarbonil, formînd cefaloglicina (V), cu un randament de 320%, [35], [36].

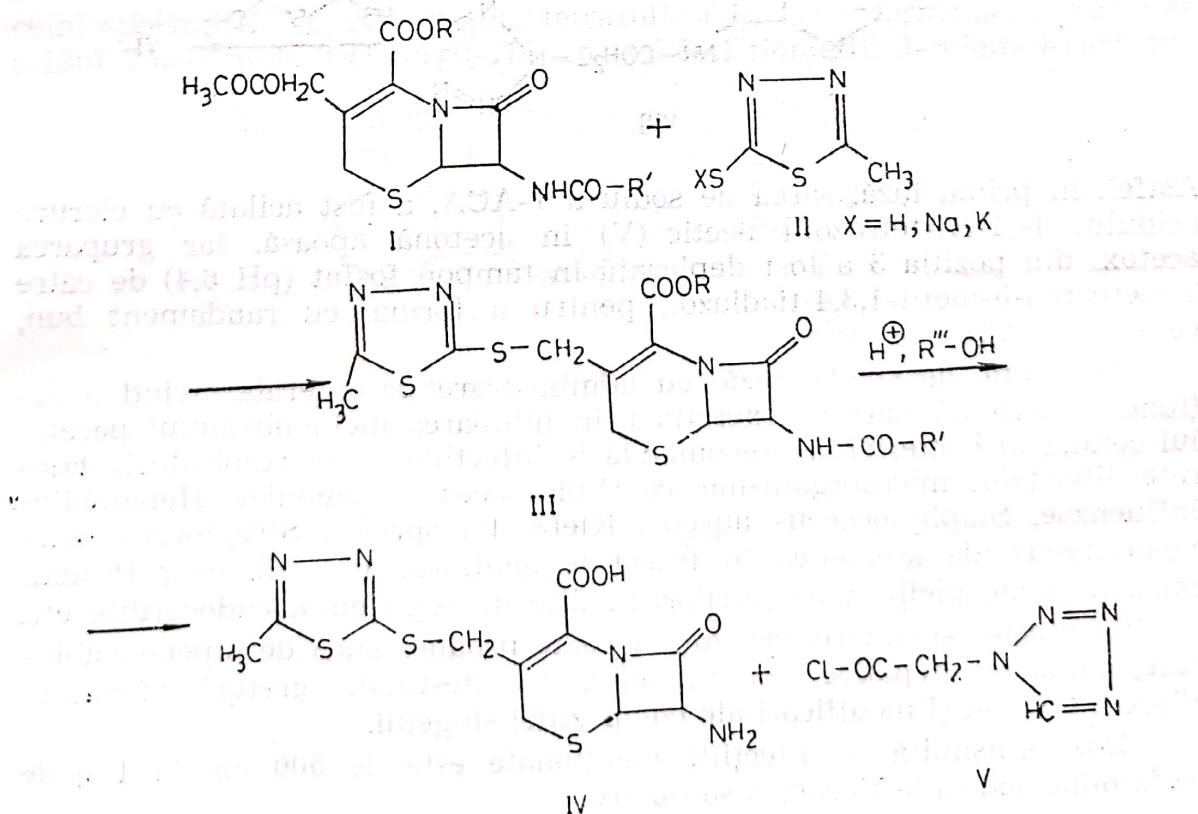
Activitatea antimicrobiană a acestui antibiotic este de tip bactericid și este foarte asemănătoare cu a celorlalte cefalosporine de semisinteză.

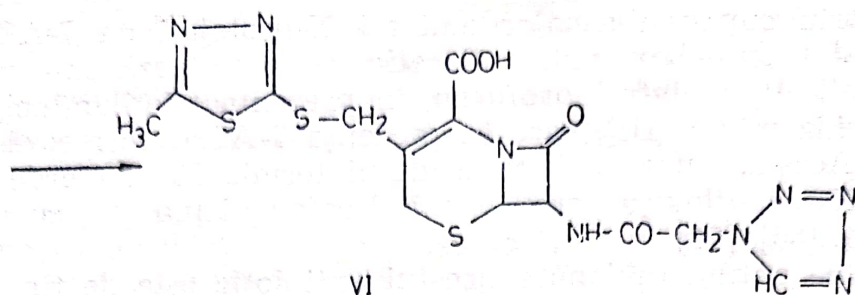
Este o cefalosporină care se administrează oral.

Din punct de vedere al rezistenței în organism, cefaloglicina este un antibiotic mai puțin stabil decît cefalexina. Într-adevăr, în organism, cefaloglicina se metabolizează pe două căi: fie prin hidroliza legăturii amidă, care formează D-2-fenilglicina, fie prin desacetilare și trecere în desacetilcefaloglicină.

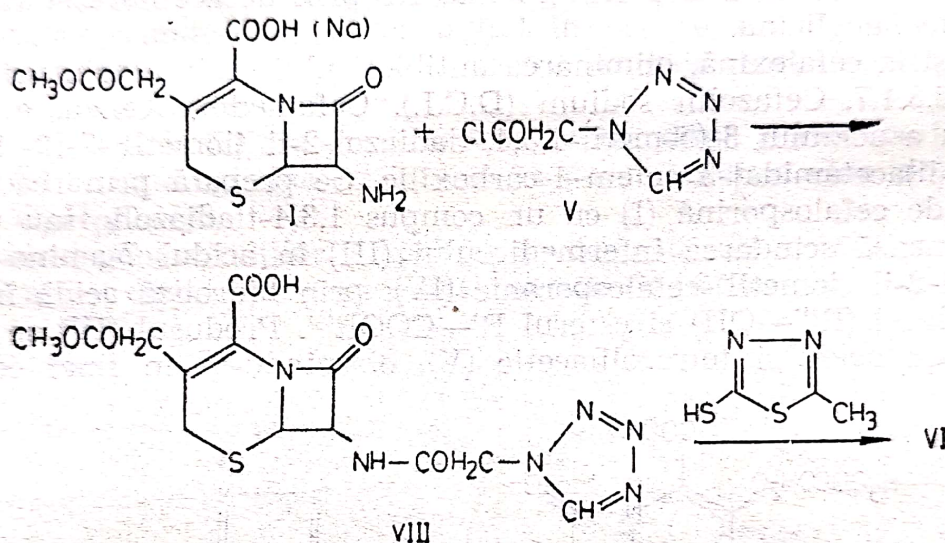
Ca și la cefalexină, eliminarea antibioticului se face prin urină.

2.2.2.3.1.7. Cefazolin sodium (D.C.I.), Cefamedin, Kefzol, este sarea de sodiu a acidului 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il tiometil)-7-[2-(1 H-tetrazol-1-il)acetamida]-3 cefem-4-carboxilic. Se prepară prin reacția unui derivat de cefalosporină (I) cu un compus 1,3,4-tiadiazolic sau un derivat. Urmează scindarea intermediarului (III) în acidul 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il tiometil)-cefalosporanic (IV), prin hidroliză acidă în mediu de un alcool ($R'''-OH$) și esterul $R'-COOR'''$. Produsul (IV) se acilează cu clorura acidului tetrazolilacetic (V), obținându-se în final cefazolina





(VI) sau acid 7-[1-(1H)-tetrazolilacetamido]cefalosporanic. În plus, Kariyone și colab., [34] publică sinteza cefazolinei (VI), obținută prin N-acilare, operațiune urmată de deplasarea grupării acetoxi.



Astfel, în prima fază, sarea de sodiu a 7-ACA, a fost acilată cu clorura acidului 1-(1-H)-tetrazolil acetic (V) în acetonă apoasă, iar gruparea acetoxi din poziția 3 a fost deplasată în tampon fosfat (pH 6,4) de către 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol, pentru a forma, cu randament bun, cefazolina (VI).

Antibiotic de semisinteză, cu administrare parenterală, avînd o acțiune bactericidă, care se exercită prin inhibarea metabolismului peretelui celular al bacteriei. Se recomandă în infecțiile căilor respiratorii datorate diferitelor microorganisme, ca *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella species*, *Streptococcus beta-hemoliticus*, de asemenea în infecțiile genito-urinare (*E. coli*; *Proteus mirabilis*), ale pielii și țesuturilor, în diferite septicemii, endocardite etc.

Ca efecte secundare, cefazolina poate produce stări de hipersensibilitate, tulburări hepatice sau renale, gastrointestinale (greațiuri, vărsături, diaree) precum și modificări ale compoziției sîngelui.

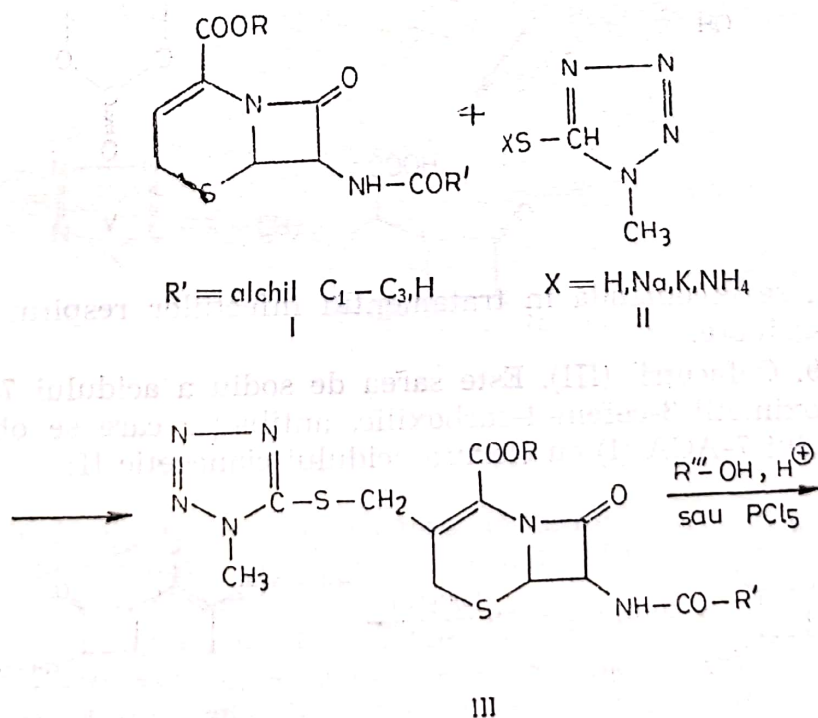
Doza obișnuită în infecțiile menționate este de 500 mg la 1 g de cefazolină sodică la fiecare 6 sau 8 ore.

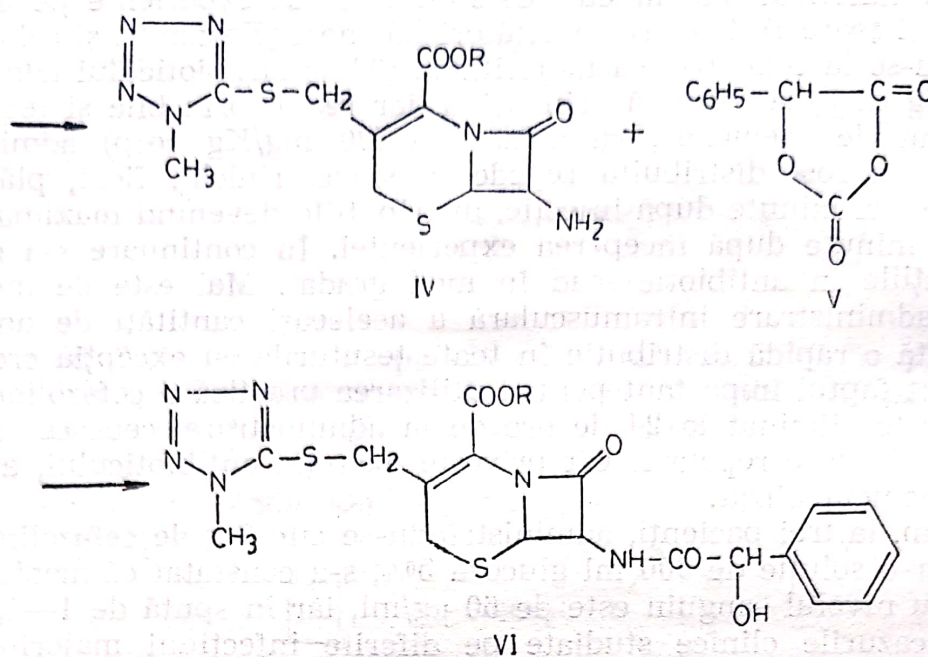
Cu antibioticul marcat cu ^{14}C , s-au efectuat experiențe pe animale, (șobolani și șoareci) de către cercetători japonezi (Kozani T. și colab.) [38], ajungându-se la concluzia că majoritatea (82%) antibioticului administrat (20 mg/Kg corp) se elimină prin urină, iar restul prin bilă și fecale. S-a demonstrat de asemenea, că cefazolina (20 mg/Kg corp) administrată intravenos a fost distribuită repede în sânge, rinichi, ficat, plămâni și inimă la cinci minute după injecție, distribuțiile devenind maxime între 15 la 40 minute după începerea experienței. În continuare s-a găsit că concentrațiile în antibiotic scad în mod gradat. Mai este de menționat că prin administrare intramusculară a aceleiași cantități de antibiotic, se constată o rapidă distribuție în toate țesuturile cu excepția creierului. De reținut faptul important pentru utilizarea practică a cefazolinei: antibioticul este eliminat la 24 de ore de la administrare, ceea ce obligă în tratament la doze repetate. Cât privește excreția antibioticului, acesta se elimină nemetabolizat.

La om, la trei pacienți, administrându-se câte 3 g de cefazolină intravenos într-o soluție de 500 ml glucoză 5%, s-a constatat că media valorilor pentru nivelul sanguin este de 60 $\mu\text{g/ml}$, iar în spută de 1—1,8 $\mu\text{g/ml}$ [39]. În cazurile clinice studiate pe diferite infecțiuni majoritatea lor — 25 din 41 de pacienți — au răspuns pozitiv tratamentului cu cefazolină.

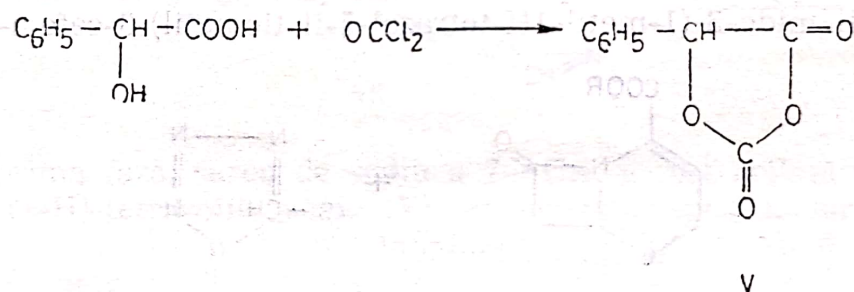
Se condiționează în fiole de 5 ml fiecare conținând 250 mg sau 500 mg de cefazolină sodică; există de asemenea fiole a 1 g în 10 ml.

2.2.2.3.1.8. Cefamandol (VI), acid 7-D(—) mandelamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il tiometil)-cefem-4-carboxilic. Este un nou derivat de cefalosporină (I) cu un compus tetrazolic (II), iar intermediarul rezultat acidul 7-acilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il tiometil)-3-cefem-4-carboxi-



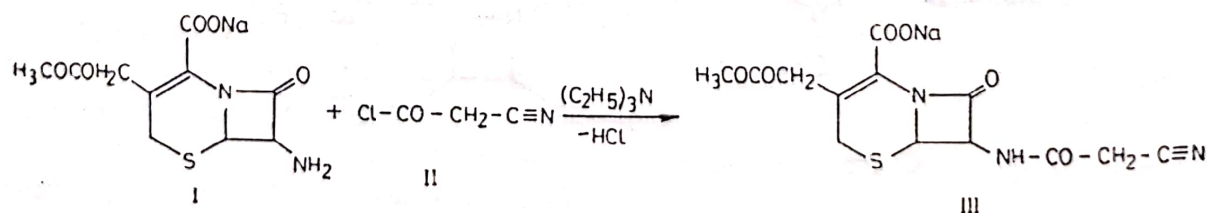


lic (III) este scindat în acidul 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il tiometil)-3-cefem-4-carboxilic (IV), intermediar care se acilează cu acid anhidro-o-carboximandelic (V) și formează cefamandolul (VI). Acidul anhidro-o-carboximandelic (V) se formează tratînd acidul mandelic cu fosgen:

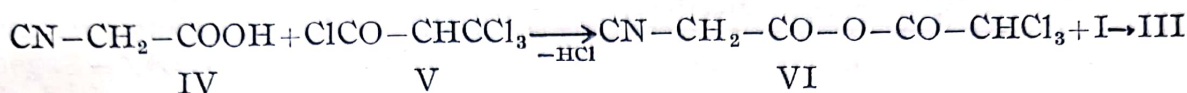


Cefamandolul se recomandă în tratamentul infecțiilor respiratorii și ale căilor genito-urinare.

2.2.2.3.1.9. Cefacetril (III). Este sărea de sodiu a acidului 7-cianacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilic, antibiotic care se obține prin acilarea acidului 7-ACA (I) cu clorura acidului cianacetic II:

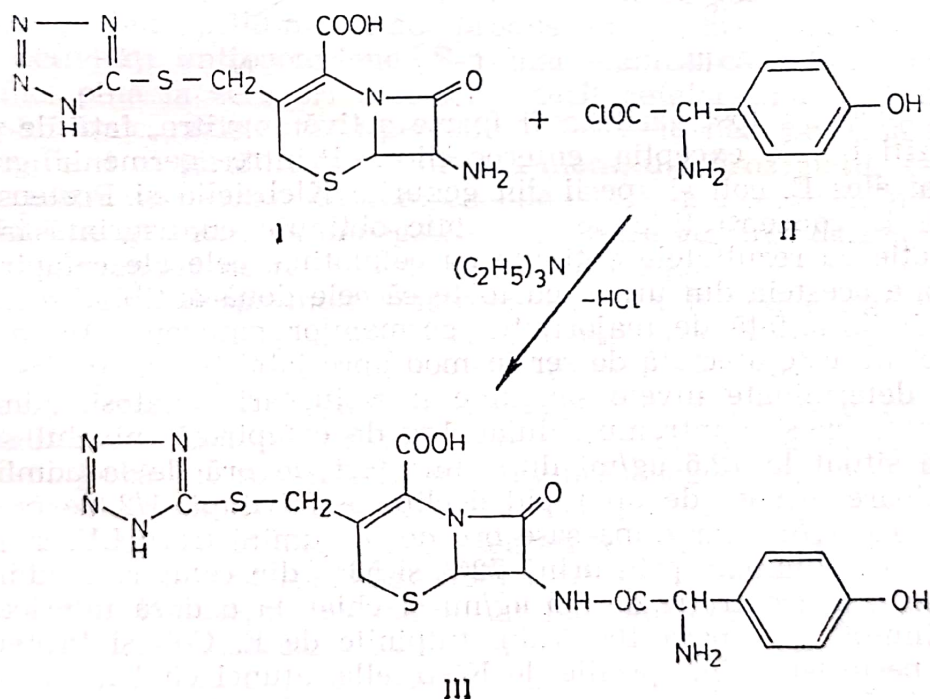


Se mai poate prepara din acidul cinacetic (IV) în prezența clorurii de trichloracetil (V) sau a clorurii acidului pivalic, trietilaminei în mediu de tetrahidrofuran. Se formează anhidrida mixtă (VI) care se condensează cu 7-ACA în tetrahidrofuran:



Cefacetrilul este un antibiotic cu spectru larg de acțiune care se recomandă în infecțiile căilor respiratorii, genito-urinare, provocate de germeni grampozitivi și gramnegativi.

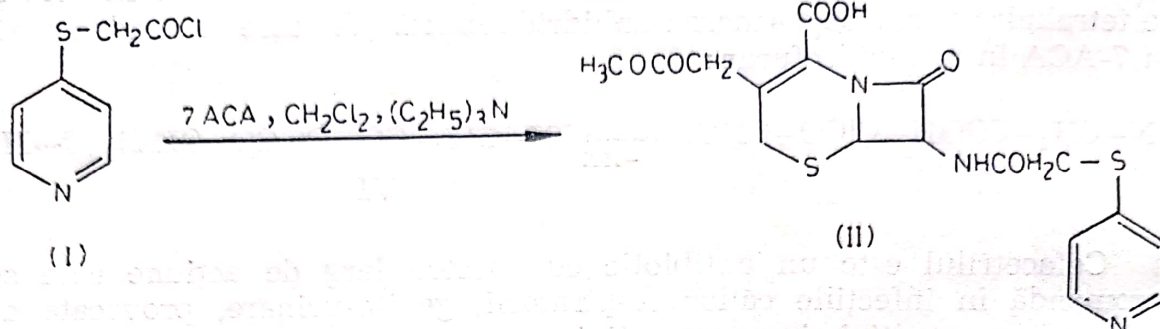
2.2.2.3.1.10. -B.L.-640 (III) sau acid 7-(parahidroxifenil-aminoacetamido)-cefalosporanic. Antibiotic în curs de cercetare; se obține din condensarea unui acid cefalosporanic, derivat tetrazolic, acidul 7-amino-3(1-metil-1H-tetrazol-5-tiometil)-3-cefem-4-carboxilic (I), cu clorura acidului p-hidrox- α -aminofenilacetic (II).



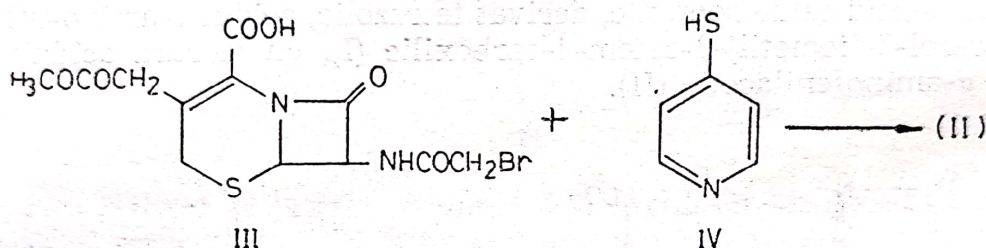
Este un antibiotic cu spectru larg de acțiune, utilizat în tratamentul infecțiilor determinate de germenii grampozitivi și gramnegativi. Se administrează oral și parenteral.

2.2.2.3.1.11. Cefapirina (II) (D.C.I.), BI-P 1322, acid 7-(4-piridiltio)acetamido-cefalosporanic, sare de sodiu. Se prepară din clorura acidului 4-piridilmercaptoacetic (I), proaspăt distilată și 7-ACA, în mediu de

clorură de metilen, în prezența trietilaminei. Cefapirina se mai poate



obține din acidul 7 (α -bromacetamido) cefalosporanic (III) și mercaptopirină (IV), în prezența carbonatului acid de sodiu.



Cefapirina a fost găsită a fi foarte activă în vitro, față de germenii grampozitivi, cu excepția enterococilor. Printre germenii gramnegativi, mai ales *E. coli* și specii din genurile *Klebsiella* și *Proteus* au fost sensibili la concentrațiile de antibiotic obținute cu ușurință la om. În comparație cu rezultatele obținute cu cefalotina, cele ale cefapirinei sînt favorabile acestuia din urmă, cu toate că cele două antibiotice au o activitate similară față de majoritatea germenilor patogeni. Activitatea cefapirinei nu este afectată de ser în mod apreciabil [40a]. Au fost, de asemenea, determinate nivele sanguine la voluntari sănătoși, administrîndu-le intravenos și intramuschiular 1 g de cefapirină: nivelul seric maxim s-a situat la 72,6 $\mu\text{g/ml}$ după un sfert de oră de la administrarea I.V., valoare urmată de un rapid declin; astfel după 1/2 de oră nivelul era de 24,2 $\mu\text{g/ml}$, iar după șase ore de la administrare I.V. și respectiv I.M. au fost eliminate prin urină 72% și 53% din cefapirina administrată [40b]. La o concentrație de 7,5 $\mu\text{g/ml}$ și chiar la o doză inferioară cefapirina inhibă și omoară 100% din tulpinile de *E. Coli* și *Proteus mirabilis* și peste 80% din speciile de *Klebsiella*, atunci cînd inoculul este în număr de 10^5 celule/ml, însă chiar la 100 $\mu\text{g/ml}$, puține Enterobacteriacee și specii de *Pseudomonas* au fost inhibitate. Se obțin rezultate bune cu acest antibiotic în clinică în infecții bacteriene variate [41].

Din expunerea prezentată asupra acestei clase de antibiotice, cu privire la activitatea antibacteriană a principalilor derivați, se pot reține următoarele [21]: activitatea slabă a cefalosporinei-C față de stafilococul auriu crește cînd catena laterală α -aminoadipoil este înlocuită cu radicalul fenilglicil, ca în cefalexină și în cefaloglicină; se observă chiar o creștere mai mare a activității antibacteriene atunci cînd grupul acil de

la C-7 este înlocuit cu un grup acetilaromatic, cum este substituentul tienil-2-acetil, din cefalotină și cefaloridină; cu toate că este foarte asemănătoare cu molecula penicilinei, molecula cefalosporinelor posedă o activitate potențială superioară față de microorganismele gramnegative [13] și cei patru derivați mai cunoscuți în practică, cefalotina, cefaloglicina, cefaloridina și cefalolexina, sînt toți activi față de germenii gramnegativi. Totuși, în raport cu activitatea redusă a cefalosporinei C față de *Escherichia coli* și speciile de *Proteu*, în special *P. mirabilis*, cei patru derivați menționați n-au înregistrat o creștere remarcabilă, comparabilă cu aceea înregistrată asupra stafilococului auriu, față de care acești derivați sînt foarte activi.

În general, schimbările principale în activitatea antibacteriană se datoresc modificărilor efectuate la C-7, cele interesînd poziția C-3, conduc la derivați, în mod comparativ, cu efecte mai slabe ale activității antibacteriene față de microorganismele grampozitive și gramnegative. Piridina a fost primul substituent care a servit la înlocuirea grupării acetoxil, conducînd la cefaloridină și, în general, substituțiile cu radicali nucleofili, cu excepția cefalexinei, au condus la derivați de cefalosporină cu activitate antibacteriană promițătoare. Studiile au mai arătat că substituțiile pe nucleul piridinic n-au produs modificări semnificative în avantajul activității antibacteriene. S-a mai stabilit că 3-bromderivatul este de cinci pînă la zece ori mai activ decît cefaloridina, față de tulpinile de stafilococ, rezistente la penicilină. De asemenea, produșii substituiți în poziția 4 ai piridinei, cum ar fi 4-metil, 4-hidroximetil, 4-carboxamido derivații, au o activitate comparabilă cu aceea a cefaloridinei, fiind activi și față de germenii gramnegativi, iar dintre cei trei derivați menționați, 4-carboxamido-derivatul este cel mai activ [20].

Cu toate că cefalosporinele sînt considerate a fi active atît față de germenii grampozitivi cît și gramnegativi, unele microorganisme, în special din cele gramnegative, sînt rezistente față de aceste antibiotice. Atît natura β -lactamazei, produsă de diversele microorganisme, cît și natura substituentului din poziția C-7, influențată uneori de către grupul aflat la C-3, joacă un rol determinant asupra sensibilității cefalosporinelor față de diversele β -lactamaze. Prin incubarea cefalosporinelor mai cunoscute cu suspensii de bacterii vii, degradate într-un timp determinat, dozînd iodometric sau microbiologic [25] cantitatea de antibiotic distrus de diferitele β -lactamaze, și însemnînd cu 100 cantitatea de penicilină G distrusă, se obțin următoarele valori comparative [21]:

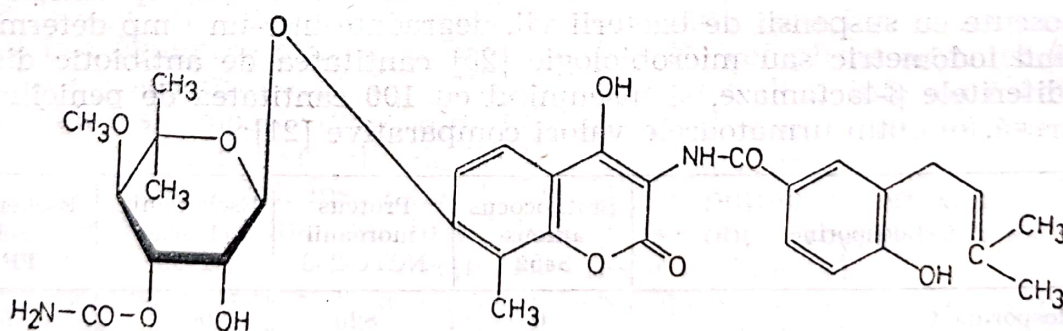
Cefalosporine	<i>Stafilococcus aureus</i> 3452	<i>Proteus morganii</i> NCTC-253	<i>Escherichia cloacae</i> P-99	<i>Escherichia coli</i> TEM
Cefalosporina C	0	820	20000	5,4
Cefalotina	0	433	1185	20
Cefaloridina	0,5	452	755	120
Cefaloglicina	0	490	88	1,8
Cefalexina	0	820	30	0,33
Penicilina G	100	100	100	100

Reiese că stabilitatea cefalosporinelor față de penicilinaza (β -lactamaza) produsă de stafilococul auriu se menține intactă, cantitatea distrusă de cefalosporine fiind de ordinul zero, cu toate modificările intervenite la C-7, efectul substituițiilor de la C-3 este neglijabil, totuși se remarcă prezența, în această poziție, a grupării piridină, care conferă cefaloridinei o foarte mică sensibilitate, dar fără importanță în clinică. De asemenea, se constată că toate cele cinci cefalosporine sînt sensibile față de diferitele β -lactamaze, cu excepția cefalexinei și cefaloglicinei, avînd funcția α -amino din lanțul lateral situată la C-7 și dovedind astfel o rezistență apreciabilă față de enzimă. Influența substituentului de la C-3, în cazul celor doi compuși, este minimă, deși, așa cum se constată din tabel, în comparație cu substituenții de la C-7, mai rezistenți față de enzimă, substituenții de la C-3 pot afecta în mod profund sensibilitatea celorlalți derivați față de acțiunea β -lactamazelor [21].

În ceea ce privește acțiunea unor enzime privind modificările esențiale determinate în molecula cefalosporinei C, se amintește că dacă în ceea ce privește eliminarea pe cale enzimatică a lanțului α -aminoadipoil nu s-a reușit necunoscîndu-se încă cefalosporinamidazele corespunzătoare, îndepărtarea grupării acetyl din C-3 s-a putut efectua cu ajutorul esterazei din coaja de portocale. Această reacție importantă a condus la formarea unei funcții alcool primar la C-3, care putînd fi reacilată, a permis obținerea de noi cefalosporine, cum este cazul cefaloridinei.

O remarcă instructivă se poate face comparînd moleculele cefaloglicinei și cefalexinei care, din punct de vedere al structurii chimice, se deosebesc între ele prin faptul că funcția acetoxil din primul antibiotic este înlocuită, în al doilea, printr-un atom de hidrogen, formîndu-se astfel radicalul CH_3 . Prezența acestui radical, foarte puțin reactiv din punct de vedere chimic, conferă cefalexinei o stabilitate superioară. Într-adevăr, studiile metabolice efectuate asupra celor două antibiotice au confirmat concluzia de mai sus, [20].

2.2.2.3.2. *Novobiocina* (D.C.I.), *Albamicina*, *Albaciclina*, *Catomicina*, $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{11}\text{N}_2$. Antibiotic izolat din mai multe specii de *Streptomyces* (*S. niveus* de către H. Hoeksema și colab; din *S. spheroides* de E.A. Kaczka



și colab. 1955) [26], atribuindu-i-se diferite denumiri. A nu se confunda denumirea de albamicină cu aceea de albomicină, antibiotic izolat din *Actinomyces subtropicus* caracterizat atît prin acțiunea sa antimicrobia-

nă, contra germenilor grampozitivi, pneumococi, și stafilococi penicilino-rezistenței, cît și prin faptul că, sub formă de sulfat, conține 4,16% fier.

Novobiocina se prepară prin fermentația speciilor de *Streptomyces*, indicate mai sus, iar lichidul de cultură, după oprirea fermentației, se evaporă, reziduul se ia cu apă. Soluția obținută se acidulează la pH 2, iar precipitatul se separă, se usucă și se triturează cu acetonă. După evaporarea solventului, reziduul se extrage cu metanol; soluția metanolică se distilă, iar reziduul se tratează cu eter de petrol. Precipitatul insolubil se dizolvă într-o soluție de hidroxid de sodiu, se filtrează și se precipită prin acidulare. Se obține o novobiocină brută care se purifică din acetonă apoasă.

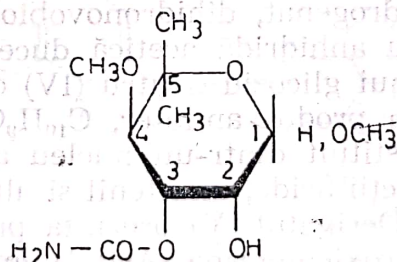
Antibioticul se prezintă sub formă de cristale ușor colorate în galben, P.t. 152–156°, (unele rare modificări au P.t. 174–178° (desc.)) $[\alpha]_D^{24} - 63^\circ$ (c = 1, etanol); este solubil la pH peste 7 și în solvenții organici, insolubil în mediu acid.

Se poate intrebuița sarea monosodică, cristale P.t. 220° (desc) $[\alpha]_D^{24} - 38^\circ$ (c = 2,5 în etanol de 95°), $[\alpha]_D^{24} - 33^\circ$ (c = 2,5 în apă).

Molecula novobiocinei este constituită din trei fracțiuni: una heterocică, care, pe de o parte, este legată glicozidic de un rest glucidic, iar pe de altă parte, de un rest de acid benzoic substituit, pe nucleul benzoic fiind fixată o catenă laterală cu cinci atomi de carbon.

Prin tratarea antibioticului cu anhidridă acetică la cald, se obține, după hidroliză, fracțiunea conținând acidul benzoic substituit și un glicozid aminat, care constituie restul moleculei antibioticului. Fragmentul glicozidic, prin alcooliză, se descompune, dînd naștere componentelor: glucidic aminat și nucleului heterociclic, corespunzînd 4,7-dihidroxi-3-amino-8-metil-cumarinei.

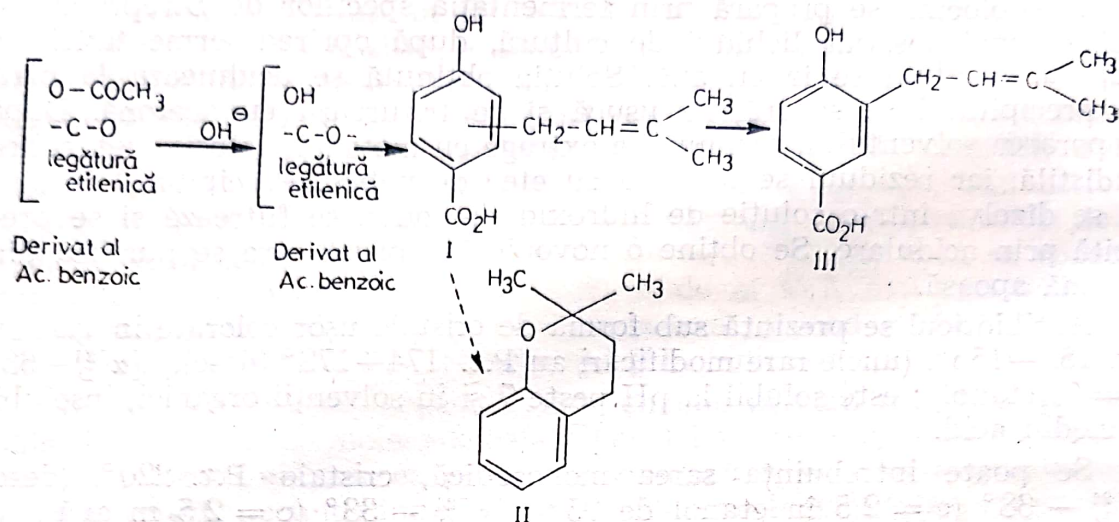
Prin metanoliza antibioticului se obține un carbamat al unui metilglicozid, esterul carbamic al metoxinoviozidului, $C_{10}H_{19}O_6N$, ce conține două grupe metoxil în pozițiile 1 și 4, și doi radicali metil la atomul de



carbon din 5. În poziția 3 s-a pus în evidență, prin spectroscopie în infraroșu, un rest carbonic care, prin hidroliză alcalină, se descompune în amoniac și bioxid de carbon, ceea ce confirmă existența grupării de mai sus.

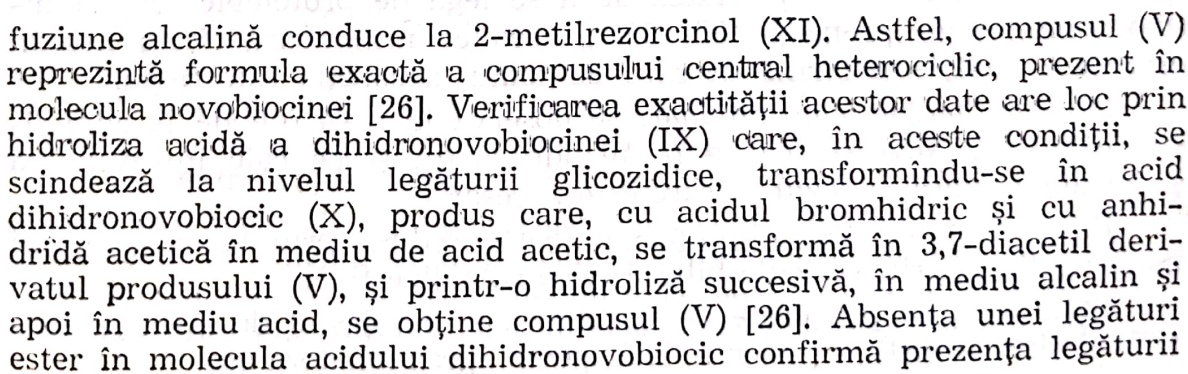
Așa cum s-a menționat, acțiunea la cald a anhidridei acetice permite desprinderea din molecula novobiocinei a acidului benzoic substituit, $C_{14}H_{16}O_4$, și formarea unui acid acetilat care, la analiza spectrului în

infraroșu, permite identificarea unei grupări ester ($\text{O}-\text{COCH}_3$) și a legăturilor etilenică și $\text{C}-\text{O}-$. Prin hidroliză alcalină, acidul de mai sus se



desacetilează. Spectrul în ultraviolet al acestui acid arată a fi un derivat al acidului p-hidroxibenzoic (I) substituit. Prezența grupării isopropiliden este indicată de spectrul în infraroșu și confirmată prin formarea acetonei, la oxidarea succesivă cu tetraoxid de osmiu, apoi cu acid periodic. Gruparea isopropiliden face parte din lanțul lateral isopentenilic al acidului (I), aflat în poziția orto față de funcția hidroxil fenolic, dată fiind ușoara ciclizare a intermediarului (I), în mediu de etanol clorhidric, în acid 2,2-dimetilcroman-6-carboxilic (III). Deci acidul monobazic derivat din novobiocină este un acid 4-acetoxi-3-(isopent-2'-entil) benzoic (III).

S-a arătat mai sus, în mod principal, felul în care se poate obține nucleul heterociclic, component al moleculei de novobiocină. Structura chimică a acestui component a fost studiată prin degradarea novobiocinei și a derivatului său dihidrogenat, dihidronovobiocina. Am menționat că scindarea novobiocinei cu anhidridă acetică duce la un acid monobazic acetilat, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$, și a unui glicozid neutru (IV) care, prin hidroliză acidă, se transformă într-un produs amfoter, $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ (V). Acest intermediar este un derivat constituit dintr-un nucleu aromatic și unul heterociclic, conținând două funcții acide, una fenil și alta enol, o funcție amină și un radical metil [26]. Derivatul (V) prezintă proprietăți foarte asemănătoare cu 3-amino-4-hidroxicumarina. Astfel, amida benzoică corespunzătoare, 3-benzamido-4-hidroxicumarina (VI), în prezența anhidridei acetice, la cald, se acetilează, dar suferă, în același timp, o scindare a legăturii amidă, apoi o ciclizare, formînd un derivat oxazolic (VII). Se constată o similitudine foarte strînsă între spectrele derivațiilor (V) și (VII), ceea ce permite să se tragă concluzia că produsul (V) este un derivat oxazolic al 3-amino-4-hidroxicumarinei. În plus, în acest fel, se stabilesc cu precizie pozițiile funcției hidroxil și a radicalului metil din (V) care, prin hidroliză alcalină, formează acidul 2,4-dihidroxi-3-metilbenzoic, iar prin



amidă între fracțiunea cumarinică și cea a acidului benzoic substituit, cum se vede din (X), astfel încât formula novobiocinei este figurată la începutul descrierii acestui antibiotic. Spre o mai mare siguranță compuşii (X) și (XI) au fost confirmați prin produşii respectivi, realizați prin sinteză [27].

În final, se mai menționează că legătura glicozidică dintre fracțiunile (XI) ale moleculei cu noviozidul, partea glucidică a moleculei novobiocinei este o legătură α .

Dealtfel, exactitatea datelor prezentate anterior, privitor la structura novobiocinei, a fost verificată prin sinteza antibioticului.

Cu privire la biosinteza novobiocinei se consideră că această operație este o consecință atât a metabolismului glucidelor cât și a aminoacizilor, deoarece molecula antibioticului include, în partea ei glucidică, un derivat al glucozei, ca rest glucidic aminat, un al doilea atom de azot făcând parte din legătura peptidică. Dealtfel, prezența în mediul de cultură a unor aminoacizi, cum este L(—) prolina, favorizează în mod simțitor creșterea cantității formate de novobiocină. Fracțiunea glucidică a novobiocinei este un derivat al L (—) ramnozei, care provine din glucoză, fie printr-o transformare directă, fie prin biosinteza a două trioze. Experiențele au arătat că la formarea restului moleculei ia parte activă L(—) tirozina, iar atomul de oxigen „cumarinic” derivă din funcția carboxil al aceluiași aminoacid; metilarea fracțiunii centrale, acetilaminocumarina, se realizează prin metionină, fază finală în biosinteza novobiocinei [30].

Domeniul de activitate al acestui antibiotic cuprinde coci și bacterii grampozitive, în special stafilococi, dar și pneumococii sînt sensibili, mai puțin sensibili sînt streptococii și enterococii. Sînt influențați cocii gramnegativi, meningococii și gonococii, ca și unele bacterii gramnegative cum ar fi *Haemophilus influenzae* și *H. pertussis*. Unele tulpini de *Proteus* (*P. mirabilis* și *P. vulgare*) sînt sensibile, însă speciile de *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas* nu reacționează la acest antibiotic. Slabă acțiune are asupra amoebiazei, fără a influența asupra virusurilor, ciuperciilor, protozoarelor, specii de *Clostridium*, rickettsii.

Modul de acțiune al antibioticului este de tip bacteriostatic, dar în unele condiții poate avea un efect bactericid.

Novobiocina are proprietatea de a se lega de proteinele serului într-o foarte mare proporție 95—98%, ceea ce micșorează difuziunea în organism. Însă, sub formă de sare de sodiu, absorbția este bună.

Nivelele serice cele mai mari se observă la 2—4 ore de la administrarea orală. Novobiocina se poate administra și pe cale intravenoasă și intramusculară în cazul în care este necesar.

Eliminarea are loc în proporție foarte redusă prin urină, cea mai mare cantitate prin vezicula biliară și pe cale digestivă.

Stări alergice provocate de novobiocină sînt destul de rare, precum și unele hematopatii, ca anemii, leucopenii, agranulocitoză etc.

Novobiocina se administrează aproape numai pe cale orală în doze de 250—500 mg, la șase ore sau douăsprezece ore.

Doza obișnuită este de 1 g pe zi, administrată în două sau patru rînduri. În cazuri grave se pot administra 2 g pe zi, cîte 500 mg la șase ore.

Se recurge la calea parenterală cînd cea orală nu este posibilă; în acest caz antibioticul se prezintă sub formă de sare de sodiu, iar soluția se elaborează în momentul administrării; calea intramusculară este foarte rar întrebuintată.

Cazurile în care se recomandă mai cu seamă terapia cu novobiocină sînt infecțiile cu stafilococ, care nu sînt influențate de alte antibiotice.

Capsule cu 50 și 250 mg de antibiotic; flacoane cu 500 mg pentru administrare parenterală și sirop 60 ml, din care 5 ml conțin 0,125 g antibiotic, ca sare de sodiu. Industria noastră prepară numai comprimate a 0,250 g novobiocină.

2.2.2.3.3. *Gentamicina (D.C.I.), Garamicina, Gentalina*. Antibiotic rezultat în urma metabolismului microorganismului *Micromonospora purpurea* sau *M. echinospora*.

Gentamicina este un produs constituit dintr-un amestec de componente, care au fost izolați prin cromatografie; dintre aceștia cităm prezența componentilor A, B, C₁, C₂, D. Mai cunoscuți sînt:

Componentul C₁, C₁₇₋₁₈H₃₄₋₃₆O₇N₄, P.t. = 94 — 100°, $[\alpha]_D^{25} + 138^\circ$ (c = 1, apă).

Componentul C₂, C₁₇₋₁₈H₃₄₋₃₆O₇N₄, P.t. = 107 — 124°, $[\alpha]_D^{25} + 160^\circ$ (c = 1, apă).

Se cunoaște un clorhidrat, P.t. = 194 — 209°, $[\alpha]_D^{25} + 113^\circ$ (c = 1, apă), ușor solubil în apă, metanol, greu în eter.

Gentamicina se obține inoculînd în trepte o cultură liofilizată de spori de *M. purpurea* NRRL 2953 sau o cultură de *M. echinospora* NRRL 2985 pe un mediu adecvat și lăsînd la incubație timp de cinci zile la 37°. Inoculul acestei germinații se transferă pe un alt mediu corespunzător, ținîndu-se cinci zile mediul la incubator, la 26° și agitîndu-se masa de fermentație. Filtratul de cultură, care conține 15—20 unități de antibiotic pe ml, se acidulează la pH 2 cu soluție 6 N de acid sulfuric, se agită și se filtrează, după care lichidul obținut este neutralizat cu o soluție de 6 N hidroxid de sodiu și apoi se trece peste o coloană de rășină schimbătoare de ioni (Amberlit I.R.C. 50), care se eluează cu o soluție de acid sulfuric la pH 2. Eluatul este neutralizat cu o soluție de 6 N hidroxid de sodiu și se concentrează la vid pînă la a zecea parte. Se ajustează concentratul cu o soluție 6 N de hidroxid de sodiu la pH 10, se adaugă patru volume de acetonă, se răcește, se filtrează, se acidulează la pH 5, apoi se concentrează în vid la temperatura camerei. Activitatea concentratului este în jur de 2000 U/ml. Se adaugă zece volume de metanol, cînd precipită sulfatul, care se separă prin filtrare și se usucă; ran-

damentul este de 345 U/ml, valoare stabilită pe cale difuzimetrică față de stafilococul auriu (*Stafilococcus aureus* ATCC 6538 R).

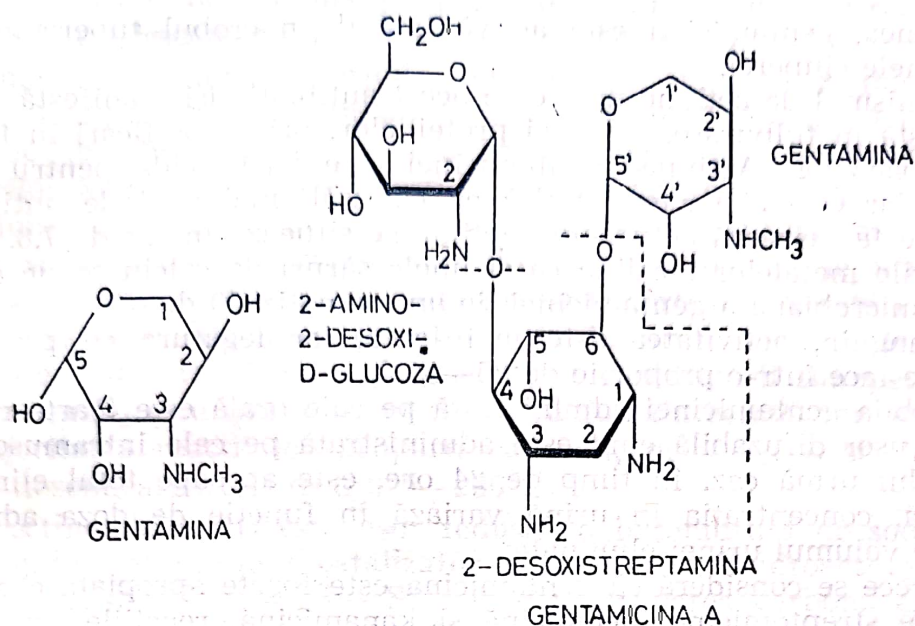
Sulfatul de gentamicină se purifică dizolvând 15 g de sare brută în 15 ml apă, iar soluția se trece pe o rășină schimbătoare de ioni (Amberlit I.R.A.—400, formă OH⁻). Coloana este spălată cu apă, eluatul este concentrat la sec în vid, iar reziduul se dizolvă în metanol. Se adaugă acetonă și precipitatul format se separă prin filtrare; acesta este adus la sec și redizolvat în metanol. Se adaugă eter etilic, iar gentamicina purificată are o valoare de 916 U/mg. Aceeași metodă (G.M. Luedemann, M. J Weinstein — 1962) [28] se aplică pentru obținerea antibioticului la scară industrială.

Gentamicina astfel obținută este o pulvere albă amorfă, P.t. = 108°, înmuindu-se la 102°, $[\alpha]_D^{25} + 146^\circ$ (c = 1, apă), dând o reacție pozitivă la ninhidrină și la testul Elson—Morgan pentru glucidele aminate. S-au preparat următoarele săruri: clorhidrat de gentamicină, P.t. = 194 — 209° (desc), $[\alpha]_D^{25} + 113^\circ$ (c = 1, apă), sulfatul, P.t. = 218 — 237° (desc), $[\alpha]_D^{25} + 102^\circ$ (c = 1, apă), heliantatul, ace roșii brune P.t. = 265° (desc), reinecatul, ace purpurii, P.t. = 270° (desc).

Gentamicina A a fost purificată sub formă de derivat N-acetilat prin metoda de distribuție în contra-curent lichid-lichid, urmată de regenerarea bazei libere prin hidroliză alcalină. Prin cristalizarea fracționată în metanol apos se obține Gentamicina A pură, bază cristalizată în formă de ace, $[\alpha]_D^{25} + 136^\circ$ (c = 1, H₂O), C₁₈H₃₆O₁₀N₄ · 1,5 H₂O, cristale care se înmoaie la 151—154°, descompunându-se la 200°. Baza anhidră este solubilă în apă, puțin solubilă în metanol, practic insolubilă în etanol și alți solvenți polari.

Prin hidroliză cu acid clorhidric 6 N, timp de șase ore, la 100° se obțin patru componente mai importanți, puși în evidență prin cromatografie pe hîrtie; primul (R_f 0,11) a fost identificat ca 2-desoxistreptamina, cunoscută de la studiul neomicinei, kanamicinei și paramomicinei, al doilea produs de hidroliză (R_f 0,26) este 2-amino-2-desoxi-D-glucoza; al treilea component (R_f 0,30) și al patrulea (R_f 0,39) n-au fost identificați ca substanțe curențe. Izolarea primelor două substanțe a presupus existența lor în molecula gentamicinei ca paromamină sau pseudoneamină, prin legarea lor de tip glicozidic, ipoteză ce s-a verificat prin metanoliza clorhidrică a gentamicinei A, cînd complexul glicozidic, sub formă de clorhidrat, C₁₂H₂₅O₇N₃ · 3HCl · H₂O a fost izolat și a fost separată o bază, C₁₂H₂₅O₇N₃, $[\alpha]_D^{25} + 100^\circ$. Această bază a fost apoi hidrolizată cu acid clorhidric 6 N la 100° și degradată în componenții săi: 2-desoxistreptamina și 2-amino-2-desoxi-D-glucoza.

Din apele mume, obținute la metanoliza gentamicinei A, s-a izolat o substanță (R_f 0,54), un metilglicozid, denumit metilgentasaminida, C₆H₁₂O₃N (OCH₃), substanță care, la analiză, conține grupările metoxil și N-metil. Prin acetilare se obține C₆H₁₁O₃N(OCH₃)(COCH₃) sau C₉H₁₇O₅N, derivat N-acetilat terțiar, rezistent la oxidarea cu periodat și care completează caracterizarea inițială a metil-gentasaminidei, cu metil-3-metilamino-3-desoxipiranozid, ceea ce ne face să admitem că al treilea nucleu al gentamicinei este 3-metilamino-3-desoxipentopiranoza sau gentamina; deci formulele Gentaminei și a Gentamicinei A se pot scrie în felul următor:



Se constată că gentamina se leagă de 2-desoxistreptamină printr-o punte oxidică între C_5 al gentaminei și C_6 al 2-desoxistreptaminei.

Gentamicina este ușor solubilă în apă, în piridină, în dimetilformamidă, în soluții acide, formând sărurile respective, se dizolvă în metanol, fiind insolubilă în benzen și solvenții clorurați.

Cu ajutorul cromatografiei pe coloană cu rășini schimbătoare de ioni, puternic bazice (Dowex I-X2), întrebuintând apa ca eluant, prin cromatografie în strat subțire pe silicagel în tehnica mono și bidimensională asupra Gentamicinei brute, pe de o parte, prin cromatografie pe hîrtie efectuată asupra Gentamicinei N-acetilate pe de alta, s-au pus în evidență 16 antibiotice dintre care cele mai importante, cantitativ și microbiologic, sînt constituenții C_1 , C_2 și D. Prin cromatografia pe hîrtie s-au mai detectat unii constituenți adiționali ai complexului analizat.

În tehnica de cromatografie în strat subțire, grupările amino ale substanțelor componente au fost puse în evidență prin pulverizarea prealabilă a plăcii cu ninhidrină dizolvată în amestec de 1-butanol-acetonă.

Gentamicina este un antibiotic foarte stabil chiar și în soluție, în care de obicei se găsește sub formă de sulfat; astfel soluțiile de sulfat de gentamicină rezistă la 100° și la variații ale pH-ului de la 2,2 la 10, ca și la acțiunea enzimelor bacteriene.

Este interesant de menționat că amestecul brut de gentamicină este mult mai activ decît Gentamicina A.

Este un antibiotic cu spectru larg de acțiune fiind dintre puținele substanțe care distrug microorganismul *Pseudomonas aeruginosa*. În afară de germenii grampozitivi obișnuiți, printre cei sensibili se mai pot cita *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, iar dintre cei gramnegativi, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella multocida*, speciile de *Proteus* (*P. mirabilis*, *P. morgani*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*), de *Salmonella* (*S. paratyphi*, *S. typhi*), *Shigella dysenteriae*;

de asemenea, gentamicina este activă față de microbul tuberculozei și față de unele ciuperci.

Mecanismul de acțiune prin care acest antibiotic își manifestă activitatea constă în tulburarea sintezei proteinelor, prin modificări în formarea aminoacizilor. Acțiunea gentamicinei este bactericidă pentru mulți germeni, dar este și bacteriostatică cu cantități mai mici de antibiotic; pH-ul care favorizează activitatea optimă se situează în jur de 7,8.

Sărurile metalelor alcaline ca și unele săruri de calciu reduc activitatea antimicrobiană a gentamicinei de aproximativ 30 de ori. În prezența serului sanguin, activitatea este mai lentă, iar legătura cu proteinele acestuia se face într-o proporție de 25—30%.

Resorbția gentamicinei administrată pe cale orală este foarte redusă, destul de ușor difuzabilă când este administrată pe cale intramusculară; în acest din urmă caz, în timp de 24 ore, este aproape total eliminată prin urină, concentrația în urină variază în funcție de doza administrată și de volumul urinei eliminate.

Deoarece se consideră că gentamicina este foarte apropiată chimic și biologic de streptomycină, neomicină și kanamicină, reacțiile secundare, produse de acest antibiotic, sînt similare celor produse de grupul celor trei antibiotice citate mai sus. Într-adevăr, se notează în cadrul tratamentelor cu sulfat de gentamicină apariția unor tulburări oto și nefrotoxice, care impun o supraveghere atentă în timpul tratamentului.

Se recomandă în infecțiile aparatului digestiv, în special în infecțiile determinate de *Pseudomonas aeruginosa*, în infecțiile pulmonare și gastro-intestinale, infecțiile țesuturilor, în osteomielite, în toate infecțiile cu germeni gentamicino-sensibili. Acest antibiotic este de mare valoare terapeutică, dacă ținem seama mai ales de activitatea contra germenilor *Pseudomonas aeruginosa*, pe care îi distruge.

Gentamicina se administrează pe cale parenterală, intramuscular și intravenos, sau extern în pulvere, în unguente.

Doza zilnică: 240 mg pe cale parenterală.

Forme farmaceutice: cremă, unguent, pulvere a 0,1% gentamicină și flacoane sau fiole cu 10, 40 și 80 mg gentamicină.

2.2.2.3.4. *Trobicina*, (D.C.I.), *Actinospectacina*, *Spectinomycină*, *decahidro-4a,7,9-trihidroxi-2-metil-6,8-bis(metilamino)-4 H-pirano [2, 3b] [1,4]-benzodioxin-4-ona*, $C_{14}H_{24}O_7N_2$. Antibiotic izolat în urma fermentației culturilor de *Streptomyces spectabilis* UC 2427, respectiv NRRL 2792 și *Streptomyces flavopersicus* NRRL-B-2820. Mediul de cultură conține glucoză monohidratată, amidon, ca sursă de carbon, drojdie de bere și corn-steep ca sursă de azot [31].

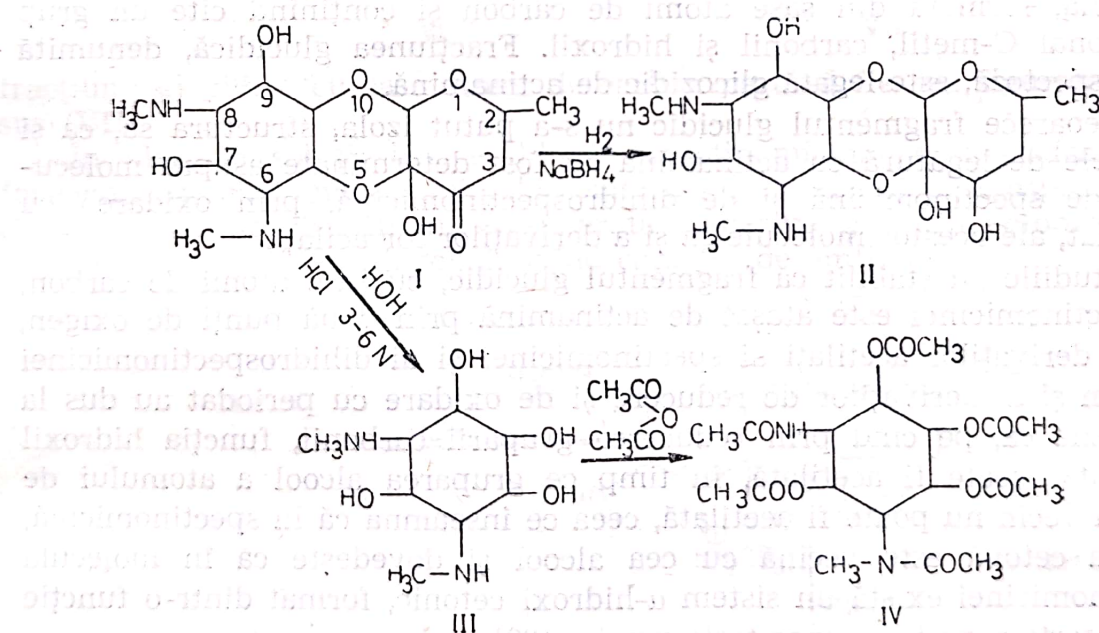
Cristalizează din acetonă apoasă cu șase molecule de apă, $C_{14}H_{24}O_7N_2 \cdot 6H_2O$, P.t. = 65 — 72°, $[\alpha]_D^{25} = 20^\circ$ (apă); este solubilă în apă, metanol și etanol, insolubilă în acetonă. Datorită celor două grupări bazice ($pK_a = 6,78$ și $pK_a = 8,80$), spectinomycină poate forma un diclorhidrat sau un sulfat neutru.

În mod curent se întrebuintează sulfatul $C_{14}H_{24}O_7N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, care se obține cristalizat cu două molecule de apă, când cristalizarea se

face din amestec de acetonă și apă. Prin uscare la 100° cristalele devin anhidre și se descompun la 185° ; $[\alpha]_D^{25} + 17^\circ$ (apă).

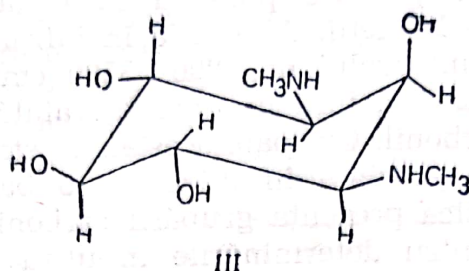
Analiza funcțională permite punerea în evidență a unui radical metil și a două grupări N-metil. Absorbția în infraroșu arată mai multe benzi de absorbție în intervalul de $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$, regiune atribuită grupărilor hidroxil și amino, însă în stare hidratată nu există absorbție în regiunea grupării carbonil. Cu toate acestea, în stare anhidră, spectinomicina și sărurile sale prezintă în infraroșu o bandă de absorbție la 1735 cm^{-1} , ceea ce indică prezența grupării carbonil. Aceste comportări diferite, valabile și pentru determinările în ultraviolet, în legătură cu gradul de hidratare al moleculei, se atribuie hidratării funcției carbonil. Cu acest prilej este util a se menționa că funcția cetonă nu reacționează cu majoritatea reactivilor grupării carbonil, decât cu tiosemicarbazida, dând o tiosemicarbazonă (P.t. $225\text{--}230^\circ$).

Spectinomicina (I) este ușor redusă cu borohidru de sodiu sau cu hidrogen, în prezența unui catalizator de platină, la dihidroactinospectacină (II), $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2$, P.t. = $83\text{--}84^\circ$, la care gruparea carbonil este redusă la alcool secundar. Absența grupării carbonil a fost demonstrată de asemenea prin dispariția benzii de absorbție în infraroșu de la 1735 cm^{-1} [29].



Hidroliza spectinomicinei cu acid clorhidric 3—6 N, la fierbere, dă un compus actinamina (III), $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$, care prezintă ambele grupări bazice ale antibioticului și patru grupări hidroxil. Dealtfel, prin acetilare, actinamina se transformă într-un derivat hexacetilat (IV), studiile chimice și spectrele în infraroșu și ultraviolet arătând că actinamina poate fi considerată o bis-(metilamină)-tetrahidroxi-ciclohexan. S-a putut confirma structura conformațională a actinaminei prin spectrul RMN.

După cum se constată există o asemănare destul de mare a relațiilor chimice între actinamină și streptamină, astfel, se poate considera că,



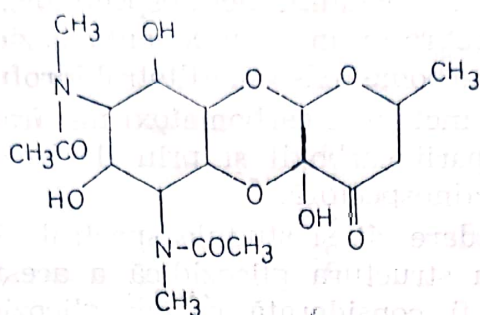
din punct de vedere stereochemic, cei doi compuși ar putea să aibă aceeași structură spațială, actinamina, fiind în acest caz, o N,N'-dimetil-streptamină, presupunere neconfirmată de faptele experimentale, deoarece, prin conversiunea actinaminei în clorhidrat de N,N'-dimetilactinamină și compararea acestuia cu clorhidratul de N,N'-tetrametilstreptamină, se evidențiază lipsa de identitate.

Metanoliza în acid clorhidric degradează molecula spectinomiceinei dînd în mod constant actinamină și o fracțiune glucidică, greu de izolat, instabilă, formată din șase atomi de carbon și conținînd cîte un grup funcțional C-metil, carbonil și hidroxil. Fracțiunea glucidică, denumită actinospectoză, este legată glicozidic de actinamină.

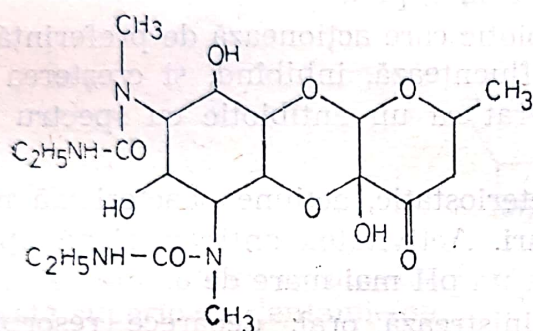
Deoarece fragmentul glucidic nu s-a putut izola, structura sa, ca și punctele de legătură cu actinamina au fost determinate asupra moleculelor de spectinomicină și de dihidrospectinomicină, prin oxidarea cu periodat, ale acestor molecule ca și a derivaților lor acilați.

Studiile au stabilit că fragmentul glucidic, cu șase atomi de carbon, al spectinomiceinei este atașat de actinamină prin două punți de oxigen, iar al derivaților acetilați ai spectinomiceinei și ai dihidrospectinomiceinei precum și ai derivaților de reducere și de oxidare cu periodat au dus la concluzia că, pe cînd prin reducerea grupării carbonil, funcția hidroxil rezultată, poate fi acetalată, în timp ce gruparea alcool a atomului de carbon vecin nu poate fi acetalată, ceea ce înseamnă că în spectinomicină, funcția cetonă este vecină cu cea alcool și dovedește că în molecula spectinomiceinei există un sistem α -hidroxi cetonic, format dintr-o funcție alcool terțiar, pe baza unor teste precise [29].

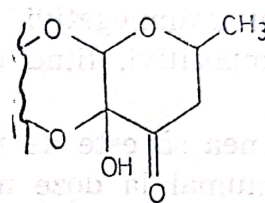
Din oxidarea cu periodat a N,N'-diacetilspectinomiceinei (V) sau a N,N'-bis (etilcarbamoil) spectinomiceinei (VI) rezultă acid glioxilic, respectiv acid crotonic; fragmentele cu doi, respectiv patru atomi de carbon, trebuie să derive din fragmentul glucidic, actinospectoza, din moment ce la aceste oxidări apare constant celălalt fragment, actinamină. În plus, ele dau socoteală și se încadrează bine în numărul de atomi de carbon prezenți în actinospectoză. Din completările studiilor anterioare, formula



V



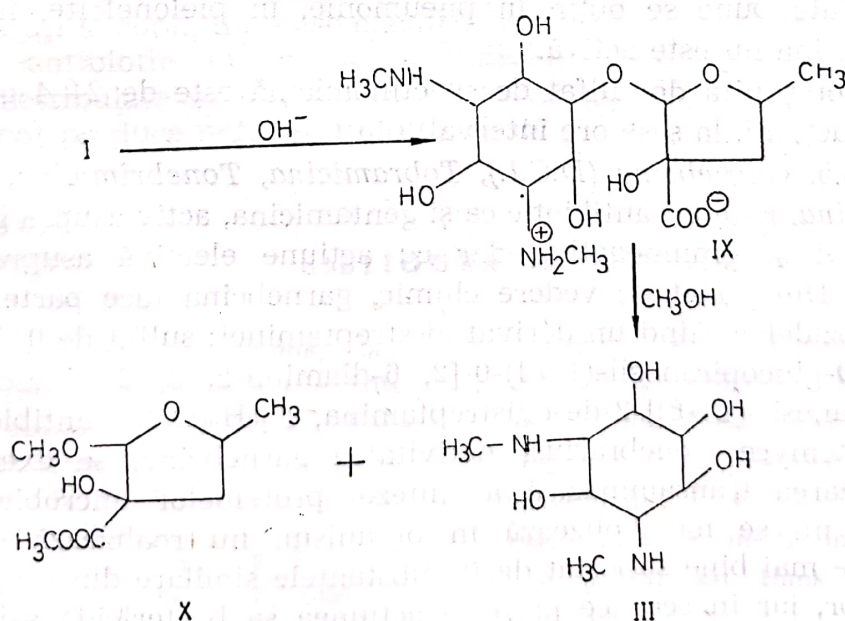
VI



VII

fracțiunii glucidice cu șase atomi de carbon pare să fie cea figurată mai sus (VII).

În plus, în soluții bazice diluate, spectinomicina se degradează și formează un acid inactiv microbiologic, denumit acidul actinospectinoic (IX), al cărui spectru în infraroșu arată dispariția grupării cetonice, cu formarea unui ciclu pentagonal, avînd caracter de amfiion:



În urma metanolizei acidului actinospectinoic, au fost izolați doi compuși: actinamina, reprezentînd componenta bazică a antibioticului, și 2-metoxi-3-hidroxi-3-carbometoxi-5-metiltetrahidrofuran (X).

Cele două grupări metoxi și carbometoxi din fragmentul furanic apar prin esterificarea grupării carboxil și prin desfacerea legăturii eter ce leagă actinamina de actinospectoză.

Reacțiile de degradare cît și studiile spectrale în infraroșu și ultra-violet pledează pentru structura glicozidică a acestui antibiotic. Astfel, spectinomicina poate fi considerată ca un glicozid la care agliconul, actinamina, este legat eteric prin două punți de oxigen de partea glucidică (actinospectoză) (P. Wiley și colab.) [29].

Spectinomicina este un antibiotic care acționează de preferință asupra germenilor gramnegativi, dar influențează, inhibînd, și creșterea germenilor grampozitivi, fiind considerat ca un antibiotic cu spectru larg de acțiune.

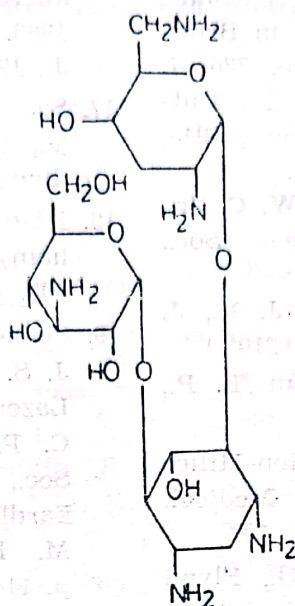
Acțiunea sa este de tip bacteriostatic, acțiunea bactericidă manifestîndu-se numai la doze mai mari. Activitatea antibacteriană optimă se situează și în domeniul alcalin, la un pH mai mare de 8.

Spectinomicina nu se administrează oral, deoarece resorbția este aproape nulă. Se administrează pe cale perenterală, în injecții intramusculare și intravenoase, cînd se realizează destul de repede și în funcție de dozele administrate, concentrații serice superioare mai ales după prima oră. După șase ore, concentrația serică în antibiotic scade foarte mult, printr-o eliminare prin urină a antibioticului în formă activă a peste trei sferturi din doza administrată, restul spectinomicinei se metabolizează.

Rezultate bune se obțin în pneumonie, în pielonefrite, în gonoree, cînd penicilina nu este activă.

Doza obișnuită de sulfat de spectinomicină este de 2—4 g, administrată în fracțiuni, la șase ore interval.

2.2.2.3.5. *Garnebcina* (D.C.I.), *Tobramicina*, *Tonebrimicina*, *Nebramicina*, *Nebcina*. Este un antibiotic ca și gentamicina, activ asupra germenilor grampozitivi și gramnegativi, dar cu acțiune electivă asupra acestora din urmă. Din punct de vedere chimic, garnebcina face parte din clasa aminoglicozidelor, fiind un derivat al streptaminei: sulfat de 0-3-amino-3-desoxi- α -D-glucopiranosil-(1→4)-0-[2, 6-diamino-2, 3, 6-tridesoxi- α -D-ribohexapiranosil-(1→6)]-2-desoxistreptamina, $C_{18}H_{37}O_9N_5$, antibiotic izolat din *Streptomyces tenebrarius*. Activitatea garnebcinei se exercită prin dezorganizarea transaminazică a sintezei proteinelor microbiene. Acest antibiotic nu se metabolizează în organism, nu realizează combinații serice, este mai bine suportat decît substanțele similare din grupa aminoglicozidelor, iar în ceea ce privește acțiunea sa bactericidă asupra unor



germeni, ca *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, este superioară gentamicinei.

Garbnebcina se recomandă în combaterea diferitelor infecții, cum sînt cele ale aparatului respirator, produse de diferiți germeni din genurile *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Aerobacter*, *Staphylococcus*, în asociație cu germenii gramnegativi; ale aparatului genito-urinar, ale aparatului gastrointestinal (peritonite), ale sistemului nervos central (meningite), ale pielii, oaselor, țesuturilor moi, determinate de arsuri, în septicemii etc.

Garbnebcina se administrează intramuscular sau intravenos la adulți 2—5 mg/kg/zi în doze fracționate la fiecare 8 ore, timp de 7—10 zile; la noii născuți și copii, doze asemănătoare.

Acest antibiotic nu se va administra pacienților cu complicații renale și vestibulare și nici nu va fi asociat cu antibiotice sau medicamente ce pot produce nefro sau ototoxicitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Brotzu G., Lav. Inst. Igiene, Caligari — 1948, in Brunner R., Die Antibiotica, Nurnberg — 1970, Ed. Hans Carl, vol. III, p. 176.
2. Abraham E. P., Newton G. G. F., Biochem. J., 1954, 58, 94.
3. Burton H. S., Abraham E. P., Cardwell H. M., Biochem., J., 1956, 62, 171.
4. Waksman S. A., Horning E. S., Spencer, E. I., Science, 1942, 96, 202, ibid., J. Bacteriol., 1943, 45, 233.
5. Menzel A. E., Wintersteiner O., Hoyerheide J. C., J. Biol. Chem., 1944, 152, 419, in Brunner R., vol. I/20, p. 337, Ed. Hans Carl, Nurnberg, 1962.

- 5a. Chain E., Florey H. W. și colab., J. Exp. Path., 1943, 24, 108, in Brunner R., vol. III, loc. cit., p. 336—7.
6. Johnson J. R., Bruce W. F., Dutcher J. D., J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 2005.
Johnson J. R., Mc Crone W. C. Jr., Bruce W. F., J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 501.
Johnson J. R., Buchanan J. B., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 2103.
7. Newton G. G. F., Abraham E. P., Biochem. J., 1956, 62, 651.
8. Newton G. G. F., Hamilton-Miller J. M. T., Postgraduate Medical Journ., 1967, Suppl. vol. 43, 10.
9. Morin R. B., Jackson B. G., Flynn E. H., Roeske R. W., J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 3400.
10. Abraham E. P., Newton G. G. F., Biochem. J., 1961, 79, 377.
11. Hodgkin Dorothy., Maslen E. N., Biochem. J., 1961, 79, 393, in Postgraduate Medical Journ., 1967, vol. I, 43.
12. Loder B., Newton G. G. F., Abraham E. P., Biochem. J., 1961, 79, 408.
13. Chauvette R. R., Flynn E. H., Jackson B. G., Lavagnino E. R., Morin R. B., Mueller R. A., Pioch R. P., Roeske R. W., Ryan C. W., Spencer J. L., Van Hevninen E., J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 3401.
14. a) Woodward R. B., Heusler, K., Gosteli J., Naegeli P., Oppolzer, W., Ramage R., Ranganathan S., Vöbruggen, H., J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 852; b) Woodward, R. B., Science, 1966, 153, 2735, 487.
15. Burton H. S., Abraham E. P., Biochem. J., 1951, 50, 168.
16. Spencer J. L., Siu F. Y., Flynn E. H., Jackson, B. G., Sigal M. V., Higgins, H. M., Chauvette. R. R., Andrews S. L., Bloch D. E., Anti-microbial Agents, a Chemotherap., 1966, p. 733, in Postgraduate medic., J., 1970, 46, 9.
17. Sasciver M., Lewis A., Shepard R. G., *ibid.*, 1968, p. 101, in Postgraduate medic. J., 1971, loc. cit.
18. Hale C. W., Newton G. G. F., Abraham, E. P., Biochem. J., 1961, 79, 403.
19. Cocker I. D., Cowley, R. R., Cox J. S. G., Eardley S., Gregory G. E., Lazenby J. K., Long G. D., Sly J. C. P., Somerfield G. A., J. Chem. Soc., 1965, p. 5015; Cocker, J. D., Eardley S., Gregory G. I., Hall M. E., Long. A. G., *ibid.*, 1966, p. 1142.
20. Flynn E. H., Antimicrobial Agents a. Chemotherap., 1966, p. 715, in Postgraduate medic. J., 1971, loc. cit.
21. Cynthia, H., O'Callaghan, Kirby Susan M., Postgraduate medic. J., 1971, loc. cit., p. 9.
22. Brevet belgian, nr. 633137—1964, in C.A. 1965, 63, 5658 a.
23. Brevet francez, nr. 1.384.197—1965, in C.A., 1965, 63, 11591 c.
24. Brevet belgian, nr. 618.663—1962, in C.A., 1963, 59, 5176.
25. Muggleton P. W., Cynthia H., O'Callaghan Stevens, M. K., Brit. Medic. J., 1964, 2, 1234, in Postgraduate Medic. J., loc. cit., p. 12.
26. Hinman J. W., Hoeksma H., Caron E. L., Jackson W. G., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 1072; Hoeksma H., Caron E. L., Hinman J. W., *Ibid.*, 1956, 76, 2019; 1957, 79, 3789.
27. Shunk C. H., Stammer C. H., Kaczka E. A., Walton E., Spencer C. F., Wilson A. N., Richter J. W., Holly F. W., Folkers, K., *Ibid.*, 1956, 78, 1970.
- 27a. Spencer C. F., Stammer C. H., Rodin J. O., Walton E., Holly F. W.,

- Folkers J., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 2655.
28. Weinstein M. J., Luedemann G. M., Oden E. M., Wagman G. H., *Antimicrob. Agents. Chemotherap.*, 1963—1964—1, in Burger A., Ed. Wiley-Interscience, 1970, vol. I, p. 334.
 29. Hoeksema, H., Wiley P. F., Argouledis A., J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 3212; Viley P. F., Argouledis A., Hoeksema H., *Ibid.*, 1963, 85, 265.
 30. Fonin, S., *Rev. Antibiotichi*, 1968, 7, 586.
 31. Mason D. J., Dietz A., Smith R., *Antibiotics a. Chemotherapy*, 1961, 10, 118.
 32. Loder B., Newton F. G., Abraham P. G., *Biochem. J.*, 1961, 79, 408.
 33. Kurita M., Atarashi S., Hattori K., Takano T., *J. Antibiot. Ser. A.*, 1966, 19, 243, in Flynn H. E., *Cephalosporins and Penicillins*, Ed. Academic Press, New-York and London — 1972, 84.
 34. Kariyone K., Harada H., Kurita M., Takano, T., *J. Antibiot.* 1970, 23, 131, in Flynn E. H., loc. cit., 84.
 35. Spencer, J.-L., Flynn, E. H., Rocske, R. W., Siu. F. Y., Chauvette R. R., *J. Med. Chem.*, 1966, 9, 746.
 36. Elestrom B., Gomez-Revilla A., Mollberg, R., Thelin H., Sjoberg B., *Acta Chem. Scand.*, 1965, 19, 281.
 37. Chauvette R. R., Pennington P. A., Ryan C. W., Cooper R. D. G., Jose, F. L., Wright I. G., Van Heyningen, E. M., Huffman G. W., *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1259, in Flynn, loc. cit., 88.
 38. Kozani T., Okni M., Noda K., Doi, M., Matsubara T., Nishida M., *Research Lab. Fugisawa, Pharmaceutical*, 1971.
 39. Matsumoto K., Yokohama K., Arai, S., Nishioka K., Nakamura T., *Chemotherapy (Tokio)*, 1970, 18, 552.
 40. a) Axelrod Judith, Meyers, B. R., Hirschman Z. Sh., *Applied Microbiol.*, 1971, 904.
b) *Ibid.*, *J. Clin. Pharmacol.*, 1972, 12, 84.
 41. Wiesner P., Gregor R., Bear D., Berman S., Holmes K., Turck M., *Antimicrob., Agents and Chemotherapy*, 1972, 303.
 42. Gottstein W. J., Eachus A. H., Cheney L. C., *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 1963.
 43. Patent S.U.A., 3499909, 1970.

2.2.2.4. Antibiotice cu structură polipeptidică. Un grup de antibiotice prezentînd o remarcabilă omogenitate chimică structurală; sînt caracterizate prin prezența în molecula lor a grupării peptidice, —NH—C— ,

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

rezultată din înlănțuirea unor aminoacizi. O caracteristică generală a antibioticelor polipeptidice o constituie faptul că marea lor majoritate au structură ciclică cu excepția gramicidinelor A și D; de cele mai multe ori diferențele de structură între ele sînt minore și, de exemplu, tirocidinele A și B se deosebesc între ele prin faptul că tirocidina A conține fenilalanină, înlocuită cu triptofan, în tirocidina B.

O particularitate a componentilor acestui grup omogen de antibiotice o constituie faptul că sînt rezultatul metabolismului dirijat al unor bacili.

Din punct de vedere al naturii aminoacizilor ce intră în structura lor, aceasta diferă fundamental de cea întâlnită în cazul hormonilor polipeptidici hipofizari sau pancreatici, prin prezența unor aminoacizi sau acizi alifatici neobișnuiți, cum ar fi acizii diaminobutiric, din polimixina B₁ acidul diaminopropionic sau a acidului 6-metiloctancarboxilic (A.M.O.C.), tot din polimixina B₁.

O altă diferență constă în faptul că acizii, componenți ai antibioticelor de mai sus, nu conțin sulf și în componența lor intră aminoacizi dextrogiri, fapt excepțional, când se știe că aminoacizii naturali sînt toți levogiri, în plus, acești aminoacizi dextrogiri se desaminează cu extremă ușurință, în prezența D-aminoacidoxidazelor.

Antibioticele polipeptidice, care au în constituția lor grupări amino, sînt toate bazice și cu cît numărul de grupări amino este mai mare, cu atît sînt mai active față de germenii gramnegativi, cum este poliximixina, care are cinci grupări amină, iar cele cu un număr mai mic, cum este cazul gramicidinei S și tirocidinei A, cu numai două funcțiuni amină, sînt active asupra germenilor grampozitivi.

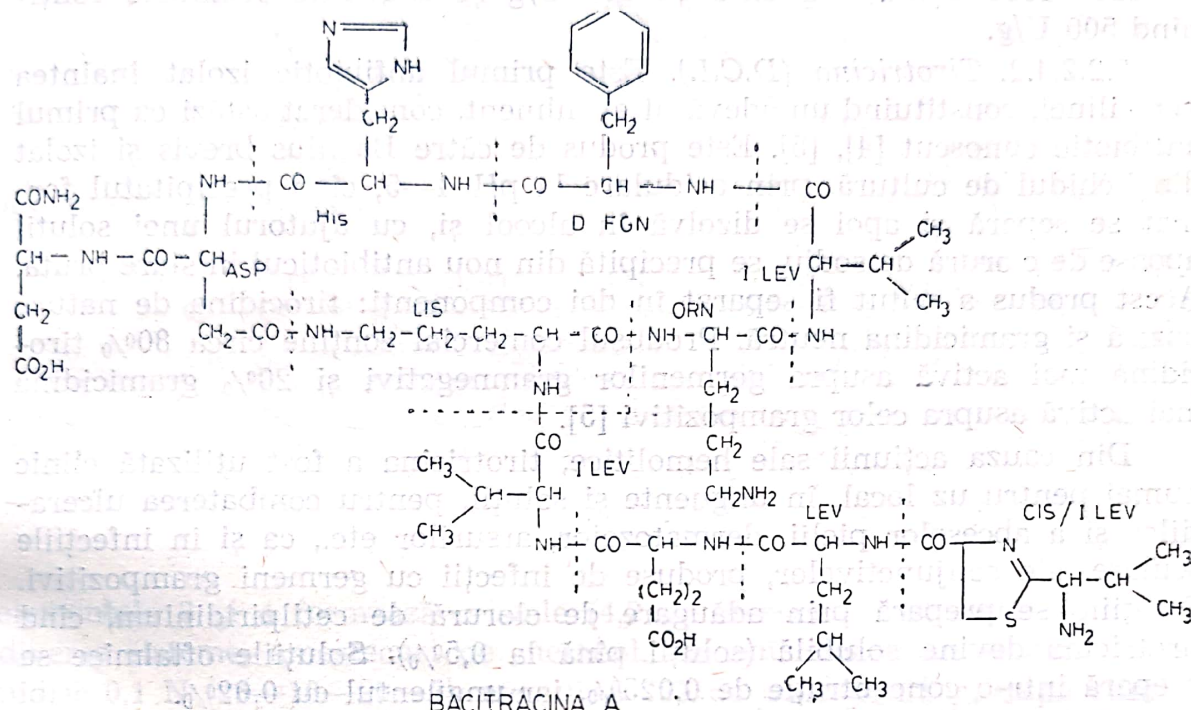
Progresele efectuate în vederea cunoașterii izolării acestor antibiotice, a structurii lor chimice au urmat îndeaproape progresele realizate în chimia proteinelor, prin întrebuintarea unor tehnici moderne de investigație, cum ar fi extracția în contra-curent lichid-lichid după Craig, cromatografia în toate formele ei, aplicarea metodelor de extracție și purificare cu ajutorul rășinilor schimbătoare de ioni, a metodelor de dializă și altor metode chimice valabile în studiul acestor substanțe. Prin folosirea acestor metode, s-au putut separa constituenții unui amestec brut de antibiotic.

2.2.2.4.1. *Bacitracinele (D.C.I.)*. Bacitracina, amestec de mai mulți componenți, a fost izolată din culturile de *Bacillus licheniformis*, o tulpină din grupul *B. subtilis*. Germenul (*B. licheniformis*) a fost izolat din plaga de la piciorul unei femei [1].

Obținerea antibioticului se face prin extracția mediului de cultură cu butanol și concentrarea în vid a extractului butanolic.

Bacitracina este o pulvere albă cenușie, cu reacție neutră, cu gust extrem de amar, solubilă în apă, metanol, etanol, izopropanol etc., insolubilă în eter, cloroform, acetonă. Antibioticul este destul de stabil și conservat la 37° rezistă 15 luni, fără a-și pierde activitatea, însă, menținut la o temperatură superioară (56°), acțiunea antibacteriană scade foarte repede. Bacitracina este stabilă în soluții acide, instabilă în soluții alcaline. Este formată din mai mulți constituenți și studii mai recente au pus în evidență existența a zece componenți denumiți bacitracinele A, A', B, C, D, E, F₁, F₂, F₃ și G₃ [2]; dintre aceștia cel mai important este bacitracina A, reprezentînd 83% din activitatea antibacteriană a întregului complex [2], [3].

Prin hidroliză se obțin următorii aminoacizi: trei molecule de L(+)-izoleucină și cîte una din acid D(—)glutamic, D(—)ornitină, acid D(—)asparagic, L(—)histidină, L(+)-cisteină, L(—)leucină, D(+)-fenilalanină și



amoniac; de asemenea, s-a pus în evidență un nucleu tiazolinic, format prin condensarea izoleucinei și cisteinei.

Bacitracina este activă în special asupra cocilor și bacteriilor gram-pozitivi, ca și asupra unor coci și bacterii gramnegativi. Sînt sensibili următorii germeni: *Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*, *S. faecalis*, *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, tulpinile de *Clostridium*, *Haemophilus influenzae*, *H. pertussis*, de asemenea, sînt inhibate tulpinile de spirochete ca și *Entamoeba histolytica*. Protozoarele, ceilalți germeni gramnegativi, ca și tulpinile de *Mycobacterium*, ciuperci, virusuri sînt rezistenți la acțiunea bactericidă a bacitracinei.

Valoarea produselor cu bacitracină se exprimă în unități internaționale, o unitate (U.I.) corespunzînd activității a 13,51 μg din preparatul standard internațional, avînd 74 U.I./mg. Unitățile obișnuite (U) corespund la 26 μg de preparat standard, ce conține circa 38,5 U/mg. Preparatele comerciale conțin între 42 și 50 U/mg.

Bacitracina este destul de toxică, nu se administrează oral, nefiind absorbită pe cale digestivă, se absoarbe pe cale intramusculară; în acest din urmă caz, se pot produce accidente nefrotoxice serioase, fapt care face ca administrarea intramusculară, să se întrebuițeze extrem de rar. Din

această cauză, administrarea cea mai curentă este cea locală, cu o concentrație a soluțiilor de 1000 U/ml.

Fiole de 50000 U substanța uscată; tablete pentru obținerea soluțiilor de 250—1000 U/ml, unguente cu 500 U/g și unguente oftalmice conținând 500 U/g.

2.2.2.4.2. *Tirotricina (D.C.I.)*. Este primul antibiotic izolat înaintea penicilinei, constituind un adevărat eveniment, considerat astăzi ca primul antibiotic cunoscut [4], [5]. Este produs de către *Bacillus brevis* și izolat din lichidul de cultură, prin acidulare la pH 4—5, când precipitatul format se separă și apoi se dizolvă în alcool și, cu ajutorul unei soluții apoase de clorură de sodiu se precipită din nou antibioticul în stare brută. Acest produs a putut fi separat în doi componenți: tirocidina de natură bazică și gramicidina neutră. Produsul comercial conține circa 80% tirocidină mai activă asupra germenilor gramnegativi și 20% gramicidină mai activă asupra celor grampozitivi [5].

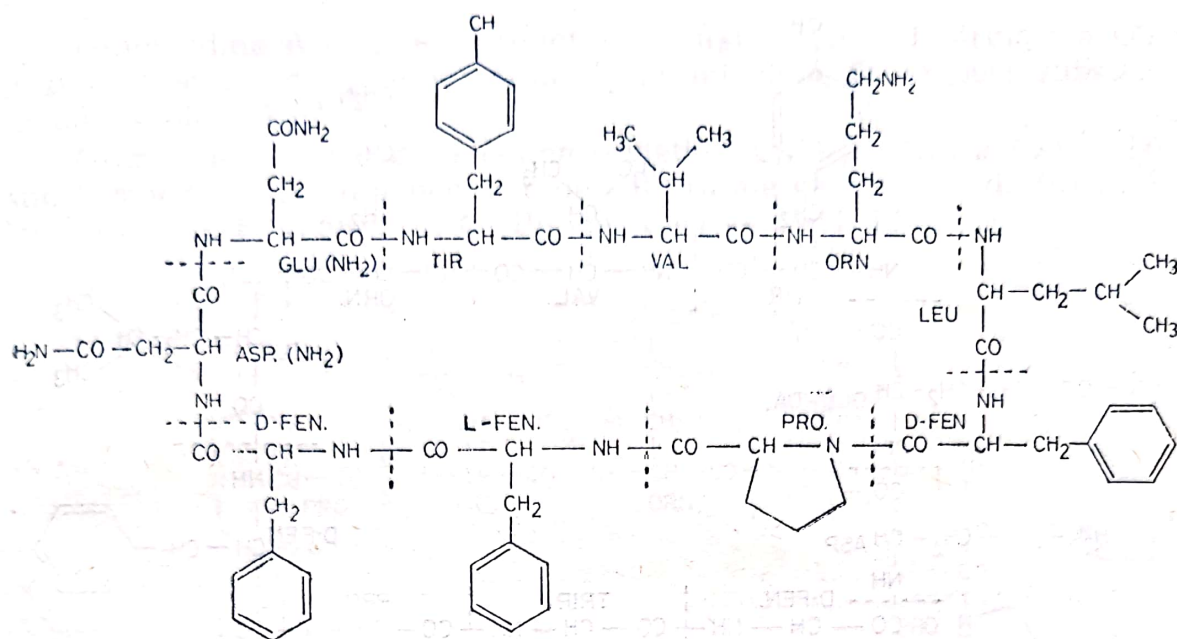
Din cauza acțiunii sale hemolitice, tirotricina a fost utilizată clinic numai pentru uz local, în unguente și soluții, pentru combaterea ulcerărilor și a abceselor pielii, dermatozelor, arsurilor etc., ca și în infecțiile oculare, ale conjunctivelor, produse de infecții cu germeni grampozitivi. Soluțiile se prepară prin adăugare de clorură de cetilpiridinium, când tirotricina devine solubilă (soluții până la 0,5%). Soluțiile oftalmice se prepară într-o concentrație de 0,025%, iar unguentul cu 0,02%.

2.2.2.4.3. *Tirocidinele*. Tirocidina obținută a fost considerată inițial ca substanță unitară, însă supusă distribuției în contra-curent s-a dovedit a fi un amestec de trei componenți: tirocidinele A, B și C [6].

Tirocidina A, $C_{66}H_{87}O_{13}N_{13}$, se întâlnește mai frecvent sub formă de clorhidrat, $C_{66}H_{87}O_{13}N_{13} \cdot HCl$, cristalizat, P.t. = 240 — 242°, $[\alpha]_D^{25} - 111^\circ$ ($c = 1,37$, în etanol de 50°); produs ușor solubil în apă, metanol și etanol diluat, mai greu în metanol și etanol, insolubil în cloroform, eter, acetonă.

Separarea tirocidinei A din amestecul de tirocidină brută s-a efectuat pe diferite probe, care au fost purificate prin recrystalizări succesive până nu s-au mai observat schimbări aparente. Aceste probe au fost supuse extracției prin distribuție în contra-curent după Craig, sistemul de solvent întrebuințat fiind un amestec de metanol, cloroform și acid clorhidric 0,1 N (2—2—1). Asupra 5 g de tirocidină brută se efectuează 673 g de transferuri și prin determinări ponderale ale conținutului fracțiunilor și prin absorbție în ultraviolet, s-a obținut, studiind fracțiunile 100 până la 180, o curbă, confirmată și de cea teoretică, care corespunde tirocidinei A. Pentru purificarea acesteia s-a întreprins o a doua distribuție, de astă dată pe 10 g produs, efectuându-se 760 de transferuri. După eliminarea fracțiunilor finale, s-a reciclat conținutul fracțiunilor 0—150, supunându-le la o altă distribuție pe 1600 de transferuri.

S-au reunit fracțiunile în așa fel încât să se obține șase fracțiuni mai importante; astfel, fracțiunile 1 și 6 nu cristalizează, însă materialul din



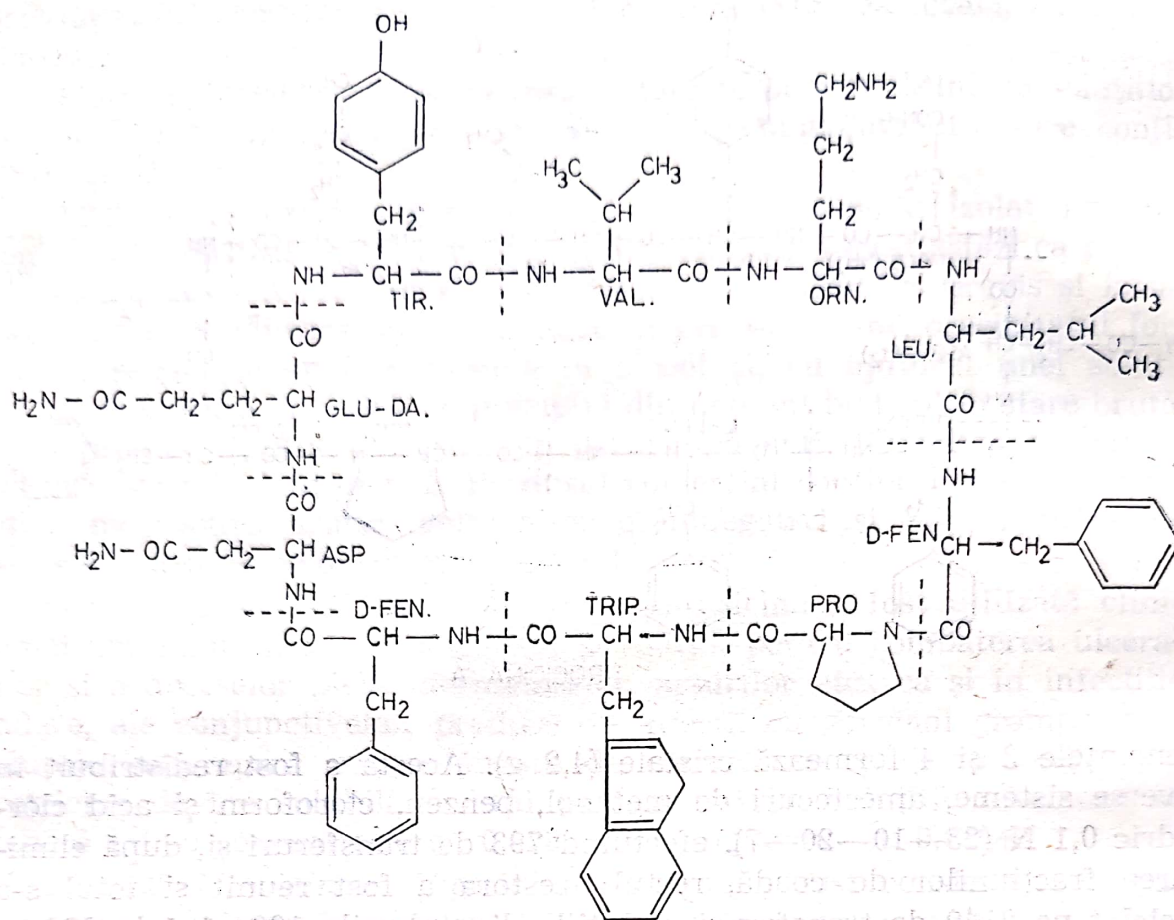
TIROCIDINA A

elementele 3 și 4 formează cristale (4,2 g). Acesta a fost redistribuit în diverse sisteme, amestecuri de metanol, benzen, cloroform și acid clorhidric 0,1 N (23—10—20—7), efectuând 793 de transferuri și, după eliminarea fracțiunilor de coadă, restul acestora a fost reunit și totul s-a reciclat pe 2140 de transferuri. Soluțiile din tuburile 190 până la 275 au fost reunite, dând 2,91 g tirocidină A pură, având proprietățile indicate mai sus. Are greutate moleculară de 1270 [7] și, prin hidroliză, molecula tirocidinei A formează următorii acizi aminați: L(+) valina, L(+)ornitina, (—)fenilalanina, D(+)fenilalanina, L(—)leucina, L(—)prolina, acidul (—)asparagic, acidul L(+)glutamic, L(—)tirozina și doi echivalenți de amoniac.

Structura acestui produs a fost dedusă în urma unei hidrolize parțiale, urmată de separarea unor fragmente din a căror structură cunoscută s-a putut pune la punct ordinea de înlanțuire a secvențelor studiate și în acest fel cunoașterea întregii molecule. Se remarcă structura ciclică a acesteia, ceea ce explică lipsa funcției carboxil libere.

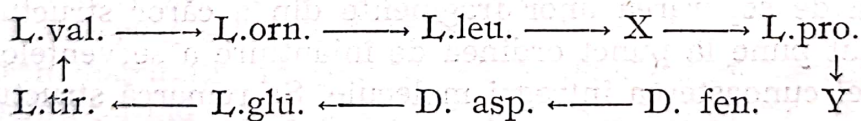
Tirocidina B, curent cunoscută sub formă de clorhidrat, $C_{68}H_{88}O_{13}N_{14}$, HCl, are o formulă foarte apropiată de aceea a tirocidinei A; diferența constă în înlocuirea L(—)fenilalaninei cu L(—)triptofanul, după cum reiese din formula de mai jos, care, ca și tirocidina A, este deci o decapeptidă ciclică. Tirocidina B este o substanță cristalizată.

Tirocidina C este mai puțin cunoscută, însă se știe că este mai bogată în triptofan, în sensul că D(+)fenilalanina, atașată de L(—)asparagina din molecula tirocidinei B, este înlocuită cu D(+triptofanul), astfel încât molecula acestui component conține două resturi de triptofan.



TIROCIDINA B

Dealtfel, pentru a rezuma formulele celor trei componente ale tirotricinei; s-a luat ca bază ciclul schematic de mai jos, înlocuirile menționate fiind prevăzute în tabel [7]:

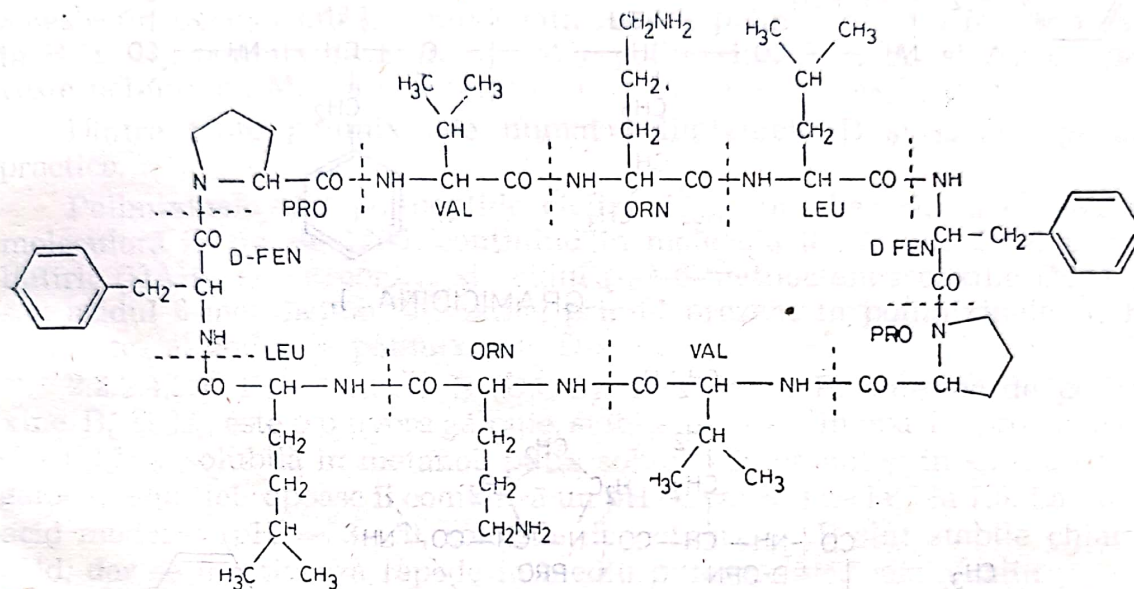


	X	Y
Tiroidina A	D-fen	L-fen
Tiroidina B	D-fen	L-trp
Tiroidina C	D-trp	L-trp

2.2.2.4.4. *Gramicidinele*. Gramicidina separată din tirotricină este o substanță complexă, constituită din cinci componente, gramicidinele A, D, J₁, J₂ și S.

Gramicidina A este un antibiotic în cursul studiului căruia s-a găsit a fi contaminat de o altă substanță, gramicidina D, ambele substanțe avînd o moleculă lineară.

Gramicidina S sau gramicidina sovietică, $C_{60}H_{92}O_{10}N_{12}$, a fost izolată sub formă cristalină din lichidele de cultură ale germenului de tip *Bacillus brevis* (G. F. Gause, M. G. Brazhnikova — 1944) [8]. Acest antibiotic



GRAMICIDINA S

este mai apropiat ca structură chimică de tirocidină decît de gramicidină. În ceea ce privește structura chimică, se consideră că molecula gramicidinei S este formată din două fragmente atașate prin cele două extremități diferite, ca în formula de mai sus; fragmentul, care se repetă de două ori, este constituit după cum urmează: L(—)val-L(+)orn.-L(—)leu.-D(+)fen.-L(—)pro.

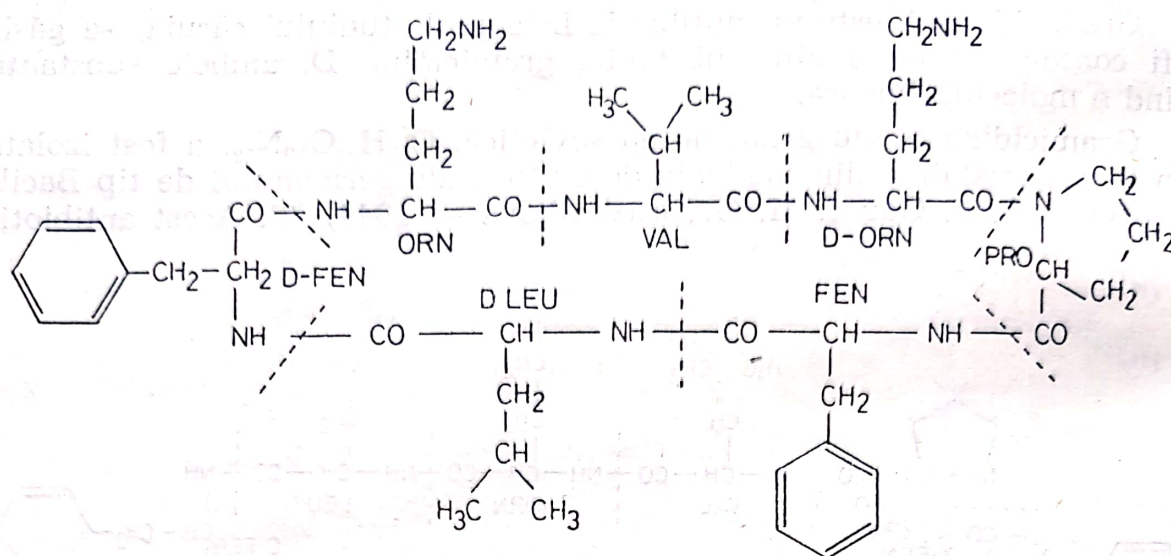
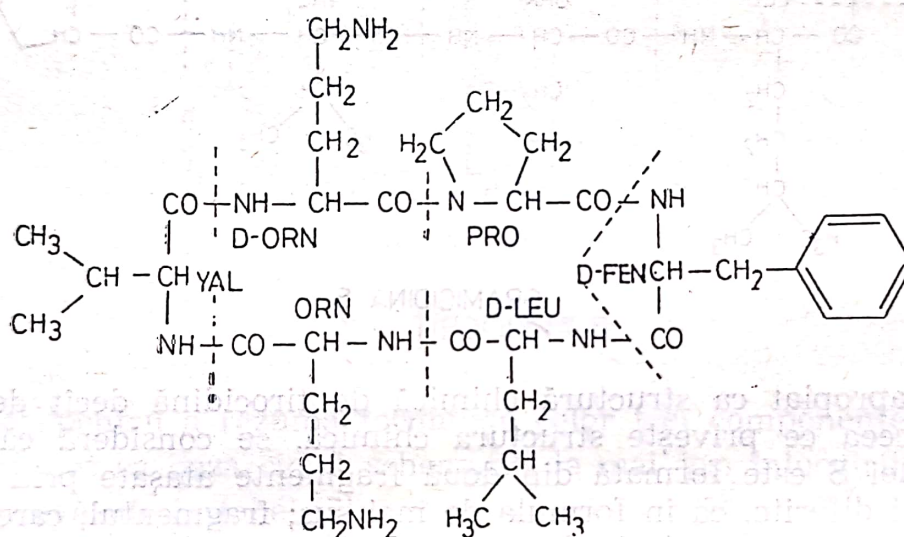
Se întrebuițează sub formă de clorhidrat, $C_{60}H_{92}O_{16}N_{12} \cdot 2HCl$, prisme, P.t. = $277 - 278^\circ$, $[\alpha]_D^{24} - 289^\circ$ ($c = 0,43$ g în etanol -70°), ușor solubil în alcool, mai greu în acetonă, insolubil în apă.

Structura gramicidinei S a fost confirmată prin sinteză.

Gramicidinele J_1 și J_2 au fost izolate în Japonia [9] dintr-o tulpină de *B. braevis* și ca acțiune antibacteriană și structura chimică sînt identice cu gramicidina S [10].

Din studiile întreprinse reiese că pe cînd gramicidina J_1 este o hepta-peptidă, gramicidina J_2 este o hexapeptidă, după cum se constată din formulele alăturate.

Gramicidina J_1 , $C_{44}H_{65}O_7N_9$, formează cristale, P.t. = $286 - 287^\circ$, $[\alpha]_D^{18} - 274^\circ$, foarte solubile în metanol, etanol, cloroform, mai greu solubile în apă, acetonă, practic insolubile în eter.

GRAMICIDINA J₁GRAMICIDINA J₂

Gramicidina J₂, C₃₅H₅₆O₆N₈, este cristalizată, P.t. = 282–289°, $[\alpha]_D^{18}$ – 313°, 1 (c = 0,4 g în etanol). Cristalele sînt ușor solubile în metanol, etanol, cloroform, mai greu în apă, acetonă, practic insolubile în benzen, eter.

Ca și tirocidinele, gramicidinele se întrebuintează local, în arsuri, infecții ale pielii, în cavitățile abceselor etc., în infecții determinate de germeni grampozitivi în principal, cu mențiunea că gramicidina este de 10–50 ori mai activă decît tirotricina.

De menționat, întrebuintarea locală, aproape în exclusivitate, a antibioticelor din această clasă.

2.2.2.4.5. *Polimixinele*. Sînt antibiotice ce rezultă în urma fermentației unor bacili, *Bacillus polymyxa* și *B. aerosporus*, ambele specii făcînd parte din aceeași familie.

Polimixina a fost izolată în același an — 1947 — în mai multe laboratoare, în SUA [11], [12], în Marea Britanie [13] și, în anul 1948, în Belgia [14], iar aerosporina [13], produsă de *B. aerosporus*, s-a dovedit a fi identică cu unul din componenții polimixinei, polimixina A. Pe lângă acest constituent s-au mai putut izola polimixinele B, C, D și E, iar produsul găsit de Slansky a fost identic cu polimixina D. De asemenea, dintr-un sol din Moscova s-a izolat polimixina M [15].

Toate aceste produse s-au dovedit a fi antibiotice complexe, amestecuri de mai mulți componenți. Astfel, polimixina B a fost separată în B_1 și B_2 , polimixina E în E_1 și E_2 , polimixina A în A_1 și A_2 ; cît privește polimixina M, s-a constatat că este un amestec de A_1 și A_2 .

Dintre toate polimixinele numai polimixinele B și E au aplicații practice.

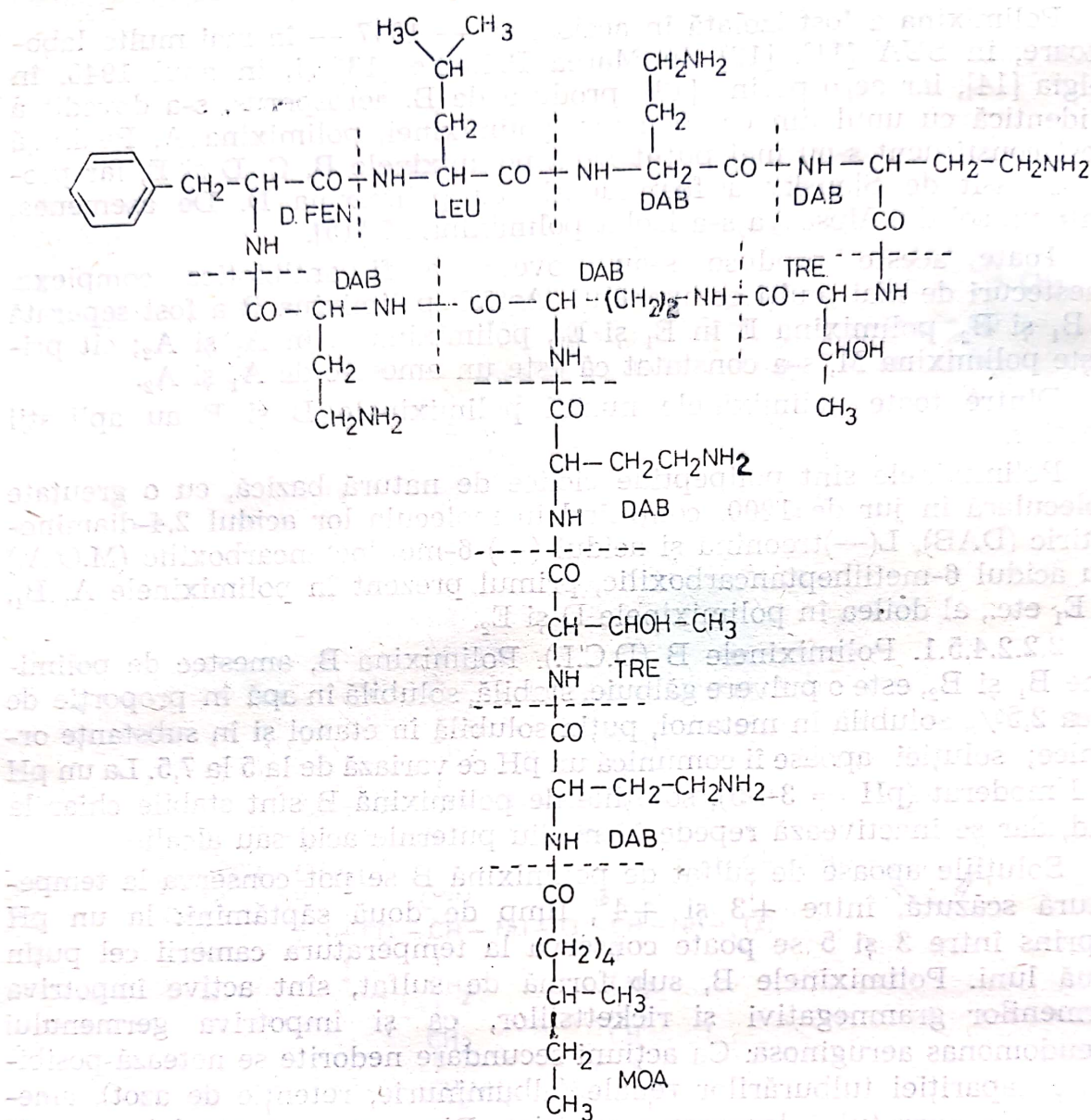
Polimixinele sînt polipeptide ciclice de natură bazică, cu o greutate moleculară în jur de 1200, conținînd în molecula lor acidul 2,4-diaminobutiric (DAB), L(—)treonina și acidul (+)-6-metiloctancarboxilic (M.O.A.) sau acidul 6-metilheptancarboxilic, primul prezent în polimixinele A, B_1 , C, E_1 etc., al doilea în polimixinele D și E_2 .

2.2.2.4.5.1. Polimixinele B (D.C.I.). Polimixina B, amestec de polimixine B_1 și B_2 , este o pulvere gălbuie, stabilă, solubilă în apă în proporție de circa 2,5%, solubilă în metanol, puțin solubilă în etanol și în substanțe organice; soluției apoase îi comunică un pH ce variază de la 5 la 7,5. La un pH acid moderat (pH = 3—5), soluțiile de polimixină B sînt stabile chiar la cald, dar se inactivează repede în mediu puternic acid sau alcalin.

Soluțiile apoase de sulfat de polimixină B se pot conserva la temperatură scăzută, între +3 și +4°, timp de două săptămîni; la un pH cuprins între 3 și 5 se poate conserva la temperatura camerei cel puțin două luni. Polimixinele B, sub formă de sulfat, sînt active împotriva germenilor gramnegativi și rickettsiilor, ca și împotriva germenului *Pseudomonas aeruginosa*. Ca acțiuni secundare nedorite se notează posibilitatea apariției tulburărilor renale (albuminurie, retenție de azot), amețală, ale aparatului locomotor (ataxie). Din cauza eventualelor reacții secundare, ce pot fi uneori severe (nefropatii), medicamentul se va întrebuița numai sub control medical. În administrarea externă, injecții, intravenoase, 1,5—2,5 mg/kg zilnic în 3 doze timp de 3—4 zile, neîntrecînd în total doza de 0,2 g; în tratamentul local se poate întrebuița, fie pulvere uscată din fiole a 50 mg, fie tablete solubile a 39 mg (250.000 UI) pentru obținerea soluțiilor.

În administrarea internă, pacienții pot primi 0,075 la 0,100 g de patru ori pe zi.

Polimixina B_1 , $C_{56}H_{98}O_{13}N_{16}$, este o pulvere albă, care se întrebuițează mai ales sub formă de clorhidrat $[\alpha]_D^{25} = -85,11^\circ$ ($c = 2,53$, etanol 75°) sau sulfat. Polimixina B_1 a făcut obiectul unor studii foarte amănunțite privind structura chimică, emițindu-se, mai ales asupra nucleului ciclic, mai multe ipoteze, dintre care cea admisă astăzi, confirmată și prin sin-



POLIMIXINA B₁

teză [15], [16], prevede că molecula este formată din patru aminoacizi, din șase resturi de acid L-2,4-diaminobutiric (DAB) și un fragment de acid (+)-6-metiloctancarboxilic (M.O.A.).

Formula acestui antibiotic este constituită dintr-un nucleu ciclic, format din trei resturi de aminoacizi: (D+)fenilalanina, L(—)leucina, L(—)treonina, condensate, într-o ordine anumită, cu patru fragmente de acid 2,4-diaminobutiric. Nucleul ciclic se prelungește cu o catenă laterală în constituția căreia intră L(—)treonina, două resturi de acid 2,4-diaminobutiric și acid (+)-6-metil-heptancarboxilic, formînd partea terminală a catenei.

Aceasta se fixează pe nucleul ciclic prin două resturi de acid 2,4-diaminobutiric legate printr-o legătură peptidică, cele două fragmente de

acid făcînd parte, unul din nucleul ciclic, celălalt din catena laterală, după cum se arată în formula de la pagina anterioară, formulă stabilită de cercetători japonezi [17]; sinteza totală a polimixinei B₁ și a polimixinei E₁ a fost realizată tot de cercetători japonezi și de asemenea de un colectiv european [18].

Industria noastră prepară comprimate de sulfat de polimixină B, conținînd 0,0385 g pe comprimat, corespunzînd la 250.000 UI. Se poate administra de patru ori pe zi cîte 0,075 pînă la 0,10 g (3—4 comprimate) sau 750.000—1.000.000 U.I.). În infecții intramusculare se poate administra cantitatea de 1,5—2,5 mg zilnic, împărțită în 3 doze, timp de 3—4 zile, servindu-se de o soluție sterilă de 0,1—0,25%, ce poate fi obținută și prin dizolvare în apă a unor comprimate sterile de 25 mg sau de pulvere uscată în fiole a 20 mg.

Este cazul să se menționeze că molecula polimixinei B₂ este diferită de cea a polimixinei B₁, prin faptul că în loc de acid (+)-6-metiloctancarboxilic conține acid (+) 6-metilheptancarboxilic.

2.2.2.4.5.2. Polimixina E., Colistina (D.C.I.), Colimicina (D.R.). Polimixina E a fost izolată din culturile de *Aerobacillus colistinus* (*Bacillus colistinus*) [19].

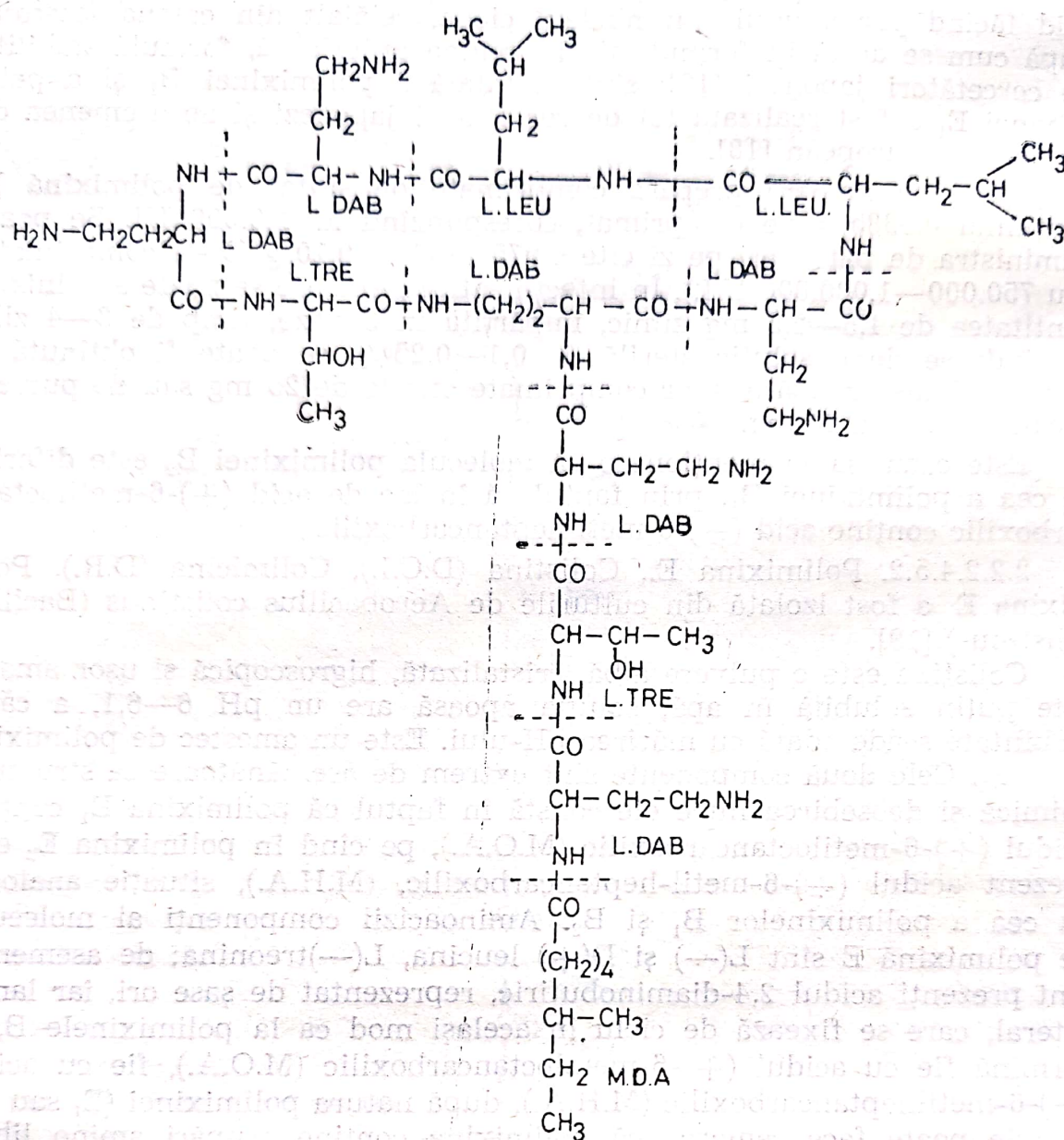
Colistina este o pulvere albă, cristalizată, higroscopică și ușor amară, este puțin solubilă în apă, soluția apoasă are un pH 6—6,1, a cărei stabilitate scade odată cu mărirea pH-ului. Este un amestec de polimixină E₁ și E₂. Cele două componente sînt extrem de asemănătoare ca structură chimică și deosebirea între ele constă în faptul că polimixina E₁ conține acidul (+)-6-metiloctancarboxilic (M.O.A.), pe cînd în polimixina E₂ este prezent acidul (+)-6-metil-heptancarboxilic, (M.H.A.), situație analoagă cu cea a polimixinelor B₁ și B₂. Aminoacizii componenți ai moleculei de polimixină E sînt L(—) și D(+) leucina, L(—)treonina; de asemenea, sînt prezenți acidul 2,4-diaminobutiric, reprezentat de șase ori, iar lanțul lateral, care se fixează de ciclu în același mod ca la polimixinele B, se termină fie cu acidul (+)-6-metiloctancarboxilic (M.O.A.), fie cu acidul (+)-6-metilheptancarboxilic (M.H.A.), după natura polimixinei (E₁ sau E₂).

Se poate face remarca că polimixina conține grupări amino libere și în consecință acestea pot reacționa cu formaldehida și sulfitul de sodiu pentru a da polimetansulfonați (de tip —NH—CH₂—SO₃Na), solubili în apă, fiind astfel posibilă prepararea soluțiilor injectabile.

Relații între structura chimică și activitatea antibacteriană a moleculei colistinei a fost cercetată utilizînd probe purificate de antibiotice din grupul polimixinei, ca și produse de degradare ale acestora.

S-a ajuns la concluzia că structura „activă” responsabilă de activitatea antimicrobiană a colistinei este funcție de fracțiunea peptidică ciclică și prin modificări ușoare ale lanțului lateral se pot obține o varietate largă de colistine semisintetice cu caracteristici biologice și farmacologice diferite.

Atît polimixina B cît și polimixina E au o activitate antimicrobiană foarte asemănătoare, influențînd aproape exclusiv o bună parte din ger-

POLIMIXINA E₁

menii gramnegativi. Sînt foarte sensibile în special tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa*, apoi cele de *E. coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus* etc., în schimb total rezistenți sînt germenii grampozitivi, micobacteriile, corinebacteriile, speciile de *Clostridium*, de ciuperci, de *Neisseria* etc.

Amîndouă aceste antibiotice posedă o acțiune bacteriostatică, dar care poate deveni bactericidă, dacă se întrebuintează doze de două trei ori mai mari.

Valoarea polimixinei B se exprimă în unități, astfel 1 μg de polimixină B bază corespunde la 10 U, iar 1 mg la 10000 U.

Activitatea colistinei se exprimă atât ponderal, cât și în unități biologice, astfel încît $1 \text{ U} = 0,033 \gamma$ colistină bază sau o mega-unitate corespunde la 33,3 mg colistină bază, ceea ce înseamnă că 1γ colistină bază egalează 30 U și deci $1 \text{ mg colistină bază} = 30000 \text{ U}$.

În ceea ce privește colistina, care se întrebuințează sub formă de sulfat, un milion de unități din acest derivat reprezintă 55 mg de sulfat de colistină, echivalent cu 33,3 mg colistină bază.

Administrarea local sau orală a acestor două antibiotice nu este recomandabilă, deoarece resorbția lor pe aceste căi este extrem de redusă, deși antibioticul se găsește și sub formă de tablete. Pe cale intramusculară, sulfatul de polimixină B se absoarbe însă foarte repede, pe cînd sărurile de colistină, cum este colistinmetansulfanatul de sodiu (colistimetan) se resoarbe foarte încet.

Atît polimixina B cît și colistina, administrate fără supraveghere medicală, pot da naștere la tulburări neuro și nefrotoxice care, în general, se observă mai ales la sulfații respectivi, decît la derivații de metan sulfonat de sodiu, mai bine tolerați și mai puțin toxici.

Administrarea orală; tablete de sulfat de polimixină B a 25 mg sau 250000 U, 2,5—20 mg/kg corp pe zi; de asemenea tablete de 50000 U de sulfat de colistină, echivalînd cu 16,67 mg colistină bază.

Administrarea intramusculară: flacoane de sulfat de polimixină B a 50 mg, corespunzînd la 50000 U. Doza pentru adulți 200 mg zilnic, dar doza variază cu greutatea corporală.

Colistina se administrează sub formă de colistinmetansulfonat de sodiu; flacoane ce conțin 33,3 mg bază ceea ce revine la un milion de unități de colistinmetansulfonat de sodiu. Soluția se face la nevoie, cu apă distilată sau ser fiziologic. Se pot administra la adulți, 3—4 Mega U sau 9—10 Mega U, după gravitatea infecției.

În cazuri foarte grave, aceste două antibiotice se pot administra pe cale intravenoasă în doze 2—2,5 mg/kg corp, fracționat în 2—3 doze.

În țară se prepară o formă injectabilă în flacoane a 500.000 U.I. ca metansulfonat de colistină, împreună cu solventul respectiv.

2.2.2.4.6. Amfomicina. Antibiotot de natură polipeptidică, cu o greutate moleculară în jur de 1500, izolat din *Streptomyces canus* [20], și a cărui formulă nu se cunoaște. Este activ numai față de germenii gram-pozitivi și are avantajul față de bacitracină și penicilină, de a fi mai stabilă în soluție apoasă. Activitatea sa optimă se situează la un pH între 4,5 și 7,5.

Valoarea activității antibioticului se exprimă ponderal, ținînd seama că 1 mg de amfomicină corespunde la 2000 U.

Amfomicina nu se resoarbe pe cale orală; în experiențele pe animale, pe cale intramusculară difuzează foarte repede în organism producînd totodată fenomene de hemoliză și, din această cauză, se recomandă numai în administrare locală.

Spectrul de activitate antimicrobiană al acestui antibiotic este foarte asemănător cu al penicilinei, bacitracinei și eritromicinei. Se recomandă în special în infecțiile pielii.

Pentru a lărgi spectrul de activitate al amfomicinei se asociază cu neomicina și bacitracina, ultimul antibiotic întărind acțiunea antibacteriană a amfomicinei asupra germenilor grampozitivi, iar neomicina lărgind această activitate, extinzând-o asupra germenilor gramnegativi.

Amfomicina, mai rar ca atare, mai des în asociație, se prepară sub formă de unguente, de preferință grase, în care se menține bine; de asemenea, în emulsii de tip ulei în apă. În emulsiile de tip apă în ulei este necesară utilizarea unei soluții tampon de același titru ca și lichidele extracelulare. Însă, pentru o conservare mai îndelungată, cea mai bună soluție este aceea de a întrebuița excipienți de natură grasă, după cum s-a menționat mai sus.

Este util de a menționa acțiunea amfomicinei, stabilită experimental în laborator, asupra tripanozomiazei produsă de *Trypanosoma gambiense* și *T. rhodesiense*, încercări ce nu s-au valorificat.

BIBLIOGRAFIE

1. Johnson B. A., Anker H.S., Meloney F., Science, 1942, 102, 376.
2. Craig L. C., Weisinger J. R., Hausmann W., Harfenist E., J. Biol. Chem., 1952, 199, 259.
3. Craig L. C., Königsberg W., J. Org. Chem., 1957, 22, 1345.
4. Dubos R. J., J. Exp. Med., 1939, 70, 1, 11 și 249, in Evans R. M., p. 45, loc. cit.
5. Dubos R. J., Hotchiss R. D., J. Biol. Chem., 1940, 132, 791; 1941, 141, 155.
6. Battersby A. R., Craig L. C., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4019.
7. King T. P., Craig L. C., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 6627.
8. Gause G. F., Brazhnikova M. G., Nature (Londra), 144, 154, 703.
9. Otani S., Saito Y., Proc. Jap. Acad., 1959, 30, 991, în C.A. 1955, 49, 13362.
10. Otani S., Brev. Jap., 3997—1957, in C.A. 1958, 52, 16704.
11. Benedict R. G., Langlykke A. F., J. Bact., 1947, 54, 24.
12. Slansky P. G., Shlosser M. E., J. Bact., 1947, 54, 549 și 585.
13. Ainsworth G. K., Brown A. M., Brownlee G., Nature, 1947, 160, 263.
14. Nihoul, E., Soc. Biol., 1948, 142, 562.
15. Ilinskova Rossovskaya, J. Antibiotici, 1958, 4, 10, în Evans R. M., loc. cit., p. 60.
16. Studer R. O., Lergier W., Lanz P., Bohni, E., Vogler, K., Helv. Chim. Acta., 1965, 48, 1371.
17. Suzuki T., Hayabhi K., Fujikawa K., Tsukamoto K., J. Biochem (Tokio), 1964, 56, 335, in Burger A., 1970, loc. cit., p. 318.
18. Studer R. O., Lergier W., Vogler K., Helv. Chim. Acta., 1966, 49, 974.
19. Koyama H., in C.A. 1953, 47, 6097.
20. Heinemann B., Kaplan M. A., Muir R. D., Hooper I. R., Antibiot. Chemo-therap., 1953, 3, 1239, in Burger A., loc. cit., p. 310, 570.
21. Corbaz R., Prelog V., Wettstein A. și colab., Helv. Chim. Acta, 1956, 39, 304.

2.3. MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI ȘI AL LEPREI

Tuberculoza și lepra sînt două maladii răspîndite pe glob, găsindu-se astăzi regiuni în care aceste boli sînt declarate boli sociale și uneori au un caracter endemic, mai ales în țările subdezvoltate, din ținuturile calde, tropicale.

Tuberculoza este cunoscută de mii de ani și nenumărate generații au fost victimele acestui flagel, — cînd populații întregi, fără vreo apărare medicală eficientă, erau lăsate din lipsă de mijloace, la discreția unei terapii empirice, care a dăinuit pînă în vremurile noastre. Într-adevăr, abia în timpul decadei a patra a secolului nostru, odată cu apariția sulfamidelor și a sulfonelor, se poate vorbi de începutul existenței unei chimioterapii cu caracter științific adevărat, cu un suport științific real.

Lepra, boală extrem de gravă, cu o evoluție foarte lungă, de ani de zile, care dacă nu este îngrijită, produce moartea, după chinuri permanente și insuportabile, iar în unele cazuri grave, produce desfigurarea bolnavului.

Microorganismele ce provoacă aceste boli, diferă total de bacteriile patogene obișnuite. Astfel, atît cel ce produce tuberculoza — *Mycobacterium tuberculosis*, descoperit de Robert Koch în anul 1882 — cît și cel ce determină lepra — *M. leprae*, identificat de Hansen în anul 1874 — au forma unor bastonașe, aerobe, avînd un înveliș ceros, greu permeabil; aceste bastonașe sau bacili sînt foarte greu de colorat și de asemenea, cu mare dificultate de decolorat, chiar după spălare cu alcool acidulat. Din cauza acestei însușiri li s-au atribuit și denumirea de bacili acido-rezistenți. Din grupa bacilului tuberculozei mai fac parte și alte specii de *Mycobacterium*. Menționăm *M. bovis*, pentru unii o varietate — *M. tuberculosis* var. *bovis* — bacil care atacă animalele mari, dar contaminează și omul, prin consum de carne și lapte infectate, cazuri din ce în ce mai rare datorită unui sever și scrupulos control veterinar. În schimb bacilul tuberculos uman nu este periculos pentru animalele mari.

O altă specie de *Mycobacterium* o constituie *M. avium*, care infectează păsările; acesta la rîndul lui poate contamina omul. Există și alte specii din genul *Mycobacterium*, care comparativ cu cele semnalate, sînt de mai mică importanță, dar în tratatele de specialitate se pot găsi ample detalii asupra lor.

2.3.1. MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

În lunga perioadă caracterizată prin lipsa unui tratament științific, după descoperirea bacilului tuberculozei și a cutireacției Von Pirquet la tuberculină, R. Koch a încercat să dea o formă mai științifică tratamentului tuberculozei, instituind o terapie cu tuberculină, ca agent imuno-

terapic, al cărei rezultat a fost un eșec, deci repede abandonat. În dispariție de cauză, după anul 1920 se revine la crisoterapie, aplicată empiric anterior acestei perioade; dar în scurt timp și în fața rezultatelor total nereușite, este dată uitării. După anul 1920, această terapie se reia, cunoaște o largă și redusă perioadă de răspindire, dar din cauza ineficienței tratamentului, împreună cu toxicitatea destul de ridicată a derivaților pe bază de aur, i se rezervă aceeași soartă. Totuși, nu s-a renunțat total la crisoterapie; ea se menține și astăzi destul de des în tratamentul arteritei reumatoide sub formă de injecții intramusculare de tiomalat de sodiu și aur sau de tiosulfat de sodiu și de aur.

Cam tot în perioada mai sus-citată (1920) își face apariția vaccinul Calmette-Guerin (B.C.G.), în sprijinul protecției omului și animalelor contra infecțiilor cu bacilul tuberculos. Vaccinul B.C.G. este o cultură pură de bacili tuberculoși bovini vii, atenuați, fără virulență, deci fără a mai fi capabili de a produce tuberculoza. Au fost obținuți prin treceri repetate pe cartoful impregnat cu bilă. Vaccinarea cu B.C.G. nu este o metodă chimioterapică, o menționăm doar pentru că s-a dovedit a fi un mijloc important și eficient, care întărește apărarea organismului uman și animal, contra atacului bacilului Koch. Se bazează pe rolul important al contaminării tuberculoase pe cale intestinală, stabilit de Calmette. Într-adevăr, mulți copii, încă din primii ani ai vieții, se contaminatează făcând infecții tuberculoase benigne, care le conferă o imunitate contra unor noi infecții bacilare. Acești copii, aparent sănătoși, netuberculoși, reacționează pozitiv la tuberculină, dovada unei infecții primitive, lipsite de pericolozitate, care însă îi protejează contra unei contaminări posibile. Rezistența naturală, datorită unei infecții primitive, este conferită noului născut prin vaccinul B.C.G., încă din primele zile ale vieții sale. Pentru a explica această imunitate, Calmette admite că rezistența dobândită față de infecțiile virulente sau a reinfecțiilor este în legătură cu o viață dusă în simbioză a bacilului-vaccin, cu anumite elemente celulare de origină mesodermică. Atât timp cât această simbioză există, organismul nu permite prezența vreunei bacterii, moartă sau vie a bacilului Koch. Odată ce celulele organismului în simbioză, deci „bacterizate“, sînt eliminate, organismul își pierde imunitatea; pentru a o recîștiga este obligatorie revaccinarea, care, de astă dată se face printr-o administrare subcutanată. Tara noastră a fost una din primele din lume, care a aplicat în masă, cu rezultate bune, vaccinul B.C.G., de mult timp obligatoriu pentru noii născuți.

Vaccinul B.C.G., nu se poate conserva, obținîndu-se la cerere. Este administrat pe cale orală noului născut, la fiecare două zile după naștere: a treia, a cincea și a șaptea zi sau a patra, a șasea și a opta; revaccinarea se face prin injecții cu 1/50 sau 1/100 mg de bacili, la terminarea vîrstei de trei, șapte și cincisprezece ani [118].

Așa cum s-a menționat mai sus, chimioterapia antituberculoasă, propriu-zisă, începe odată cu descoperirea sulfamidelor și mai ales a acțiunii tuberculostatice a 4,4'-diaminodifenilsulfonei în anul 1939 [103]. Chimioterapia antituberculoasă în această perioadă scurtă de timp, s-a dezvoltat uimitor de repede, lăsînd mult în urmă — colapsoterapia medi-

cală și cea chirurgicală. În felul acesta, se poate spune că în momentul de față, în tratamentul tuberculozei și al leprei, trăim din plin era chimioterapiei. Martori ai acestui progres exploziv, așteptăm obținerea tuberculostatului ideal, care ar trebui să aibă o acțiune bactericidă, suficient de puternică, ca să sterilizeze atât leziunile tuberculoase cât și mutanții rezistenți, deci fără pericol de reaprindere a focarelor respective și, în sfârșit, să fie cât mai puțin toxic. După cum se remarcă în literatura de specialitate „obiectivul principal al tratamentului chimioterapic actual, este oprirea înrăutățirii bolii, vindecarea leziunilor patologice produse de bacil, prevenirea diseminării lui, tinzând, în final, la vindecarea bolnavului și recuperarea lui socială. Tuberculoza este o boală complexă, datorită unui germen extrem de rezistent și surprinzător de abil, cu determinări pulmonare și extrapulmonare, greu de vindecat, cu evoluție de lungă durată, în puseuri mai mult sau mai puțin zgomotoase, cu remisiuni adesea înșelătoare, cu afectarea profundă a capacității de apărare și a rezistenței psihice a bolnavilor. În consecință, tratamentul actual al tuberculozei este extrem de complex și include: distrugerea agentului cauzal al bolii, lichidarea focarelor de infecție prin toate mijloacele medicale, întărirea capacității de apărare a organismului prin cură de repaus, alimentație rațională, cultură fizică terapeutică, susținerea tonusului general al bolnavului, precum și asigurarea unui standard de viață, corespunzător, pentru a face față rigurilor bolii“ [119].

În condițiile unui tratament complex bine condus, procentul vindecărilor ar trebui să atingă 100% [119], dar practic, în nici o țară din lume nu s-a realizat acest procentaj. În unele cazuri, lungimea tratamentului, de ani de zile, conduce la inconsecvența pacienților de a urma în mod corect și regulat un tratament complex și obositor, în alte cazuri, motive organizatorico-sanitare, psiho-economico-sociale explică unele nereușite terapeutice.

După cum s-a menționat mai sus, tratamentul tuberculozei este greoi și lung, bacilul fiind greu de atacat și de distrus. Această constatare s-a pus în legătură cu existența unui înveliș ceros, protector al bacilului, care îl apără de acțiunea tuberculostatelor, ipoteză neverificată și neacceptată astăzi, deoarece majoritatea agenților antituberculoși sînt solubili în apă; ei pătrund cu dificultăți și în mică cantitate prin învelișul microbului, neasigurînd astfel o sterilizare totală a bacililor, fapt care favorizează adaptarea lor și formarea de mutanți rezistenți la acțiunea agenților antituberculoși, care generează recăderile. Pătrunderea în corp a unui corp străin, cum sînt bacilii tuberculozei, mobilizează întreaga apărare naturală a organismului, care caută să-l izoleze pe atacant și să-l distrugă prin fagocitoză. Dacă apărarea învinge în această luptă, organismul este salvat: bacilul este izolat din focarul infecției și înconjurat de un înveliș format din fosfat tricalcic și colagen, dînd naștere tuberculilor, care împiedică răspîndirea lui în corp. În acest mod, leziunea inițială se vindecă în cîțiva ani. În alte cazuri, prin contaminări masive, cu bacili virulenți, în care apărarea organismului este depășită, aceasta trebuie ajutată cu chimioterapice. Dacă nu se intervine la timp, atunci consecințele sînt foarte grave: bacilii din plămîn sînt vehiculați de sînge și se pot

localiza pe alte organe ale corpului (rinichi, ficat, splină, ochi, oase etc.). Este cazul să menționăm că, în majoritatea cazurilor, contaminarea acestor organe este consecința unei infecții primare pulmonare [119].

Lunga perioadă privitoare la cunoașterea, sub toate aspectele, a tuberculozei s-a soldat cu progrese timide, mai ales în domeniul morfologic, clinic și diagnostic [120].

Astfel, medicina străveche, cea din Evul mediu și a Renășterii, în afară de unele recomandări, menținute și astăzi în terapia tuberculozei, ca alimentația consistentă, cura de aer curat și de repaus, mișcarea controlată, eventual chiar gimnastica ușoară, s-au caracterizat prin introducerea unor practici mistico-fanteziste, și a numeroaselor încercări de a administra bolnavilor cele mai diverse „remedii”, de natură minerală (iodura de potasiu, sulfatul de cupru, săruri de calciu etc.), vegetală (creozot, digitala, gudron de pin etc.) sau animală (untura de pește, grăsimi de ciine, de om etc.), toate aceste „terapii” empirice, s-au soldat cu eșecuri indiscutabile, ceea ce a întărit și mai mult credința, de mult timp instaurată, după care tuberculoza nu este vindecabilă. Unii autori [120] denumesc această perioadă sterilă *era căutărilor*. Îi urmează *era colapsoterapiei și a altor intervenții active*, caracterizată prin introducerea pneumotoraxului artificial terapeutic și a altor metode de colaps medical și chirurgical. Părintele colapsoterapiei medicale a fost Carlo Forlanini (1847—1918). La noi a fost introdus de Irimescu la București (1908) și Liviu Pop la Cluj (1910). Această practică, care a dat rezultate bune corect aplicată, s-a dezvoltat și profesat mult în perioada dintre cele două războaie (1920—1945), dar din cauza unor nereușite, importanța ei a scăzut și a fost înlocuită cu alte metode de colapsoterapie, cum este cea chirurgicală, ajunsă la o dezvoltare maximă între anii 1930—1945, urmată de declinul cauzat în principal de apariția terapiei chimioterapice. Există și alte variante ale colapsoterapiei chirurgicale antituberculoase cum sînt cea bazată pe principiul exerezei parenchimului bolnav, deci o rezecție pulmonară, și toracoplastia procedee menționate și astăzi rezervate pentru cazurile de eșec ale chimioterapiei, dar de interes restrîns.

Cele cîteva medicamente cu acțiune antituberculoasă, aplicate curent în terapie, sînt în număr de puțin peste o duzină, caracterizate printr-o lipsă totală de omogenitate, atît prin originea lor, cît și prin structura chimică. Astfel, nu este ușor de a realiza o clasificare a acestui grup de medicamente, atît de diverse, singurul criteriu comun ce poate servi la o grupare rațională fiind valoarea lor clinică, definită printr-un complex de însușiri ce se condiționează reciproc, printre care eficacitatea și toxicitatea joacă un rol dominant; or, nici una, nici cealaltă din aceste două însușiri nu poate fi precis evaluată și dozată riguros [121]. Pentru stabilirea eficacității comparative a unui agent antiinflamator este necesar apelul la monoterapie, ceea ce din rațiuni de ordin etic, nu este posibil. Pe de altă parte date asemănătoare sînt destul de rare în literatura de specialitate și chiar cînd există, neomogenitatea materialului clinic interzice discuția unor rezultate concludive.

Experiența a arătat că datele obținute prin studiul controlat al asocierii de medicamente antituberculoase pot duce la informații concludente

MEDIC

asup
zării
toxic
crite
orgaa ag
proci
acceiși in
opin
și ne
și de
efica
s-a pculos
mod
bitor
telorcura
conc
vitro
torielezi
contnimi
ționi
extr
a tu
clinide c
măsu
de r
împă
și in
bact
efica
fel c
rezu
de c
mide
bioti

asupra valorii relative a combinațiilor, „fără a tranșa problema ierarhizării” lor [121]. Greutăți de același ordin se întâlnesc și când se consideră toxicitatea medicamentelor antituberculoase ca un criteriu de clasificare, criteriu extrem de variabil, de la bolnav la bolnav, după sex, vîrstă, stare organică etc. [121].

În urma dificultăților întâlnite la încercarea unei clasificări riguroase a agenților antituberculoși, se pune întrebare, în ce mod s-ar putea proceda la o atare clasificare, avînd în vedere totuși existența unor accentuate diferențe valorice?

Neputîndu-se asigura o clasificare obiectivă, din cauza relativității și impreciziilor criteriilor pur clinice s-a recurs la soluția „anchetelor de opinie” [121] a savanților ftiziologi, caracterizată ca fiind necuprinzătoare și neomogenă, din cauza impresiilor deosebite de la un specialist la altul și de la o etapă la alta [121]. Bazîndu-se pe date mai concrete, privînd eficacitatea, l-a care s-au însumat date bacteriologice și farmacocinetice, s-a putut formula o clasificare, ale cărei premise sînt următoarele:

„a) valoarea testelor de inhibiție in vitro asupra eficacității tuberculostaticelor in vivo este foarte limitată, atunci cînd este considerată în mod izolat de datele farmacocinetice; astfel, concentrația minimă inhibitorie (C.M.I.) nu poate servi drept criteriu de ierarhizare a medicamentelor antituberculoase;

b) in vivo, atît la om cît și la animal, se poate conta pe un efect curativ, numai dacă dozajul terapeutic realizează în sînge și țesuturi, concentrații active, cel puțin egale cu concentrația minimă inhibitorie in vitro. În alți termeni, depășirea in vivo a concentrației minime inhibitorie in vitro, este condiția esențială a eficacității terapeutice;

c) concentrațiile sanguine, deși nu reflectă fidel concentrațiile interlezionale, pot fi considerate drept un indicator aproximativ al eficienței contactului dintre tuberculostatic și populația bacilară;

d) raportul dintre concentrațiile sanguine active și concentrația minimă inhibitorie, asociat cu clasarea antituberculoaselor după tipul acțiunii lor — bactericidă sau bacteriostatică — și după locul acțiunii lor, extra- sau intracelulară, constituie un criteriu cuantificabil de ierarhizare a tuberculostaticelor, aflat într-o bună corelație cu datele experienței clinice” [121].

În același scop, o serie de cercetători propun noțiunea „coeficientului de depășire” rezultat din raportarea mediei concentrațiilor sanguine, măsurate microbiologic la trei și șase ore de la administrarea unei prize de medicament, la concentrație minimă inhibitorie in vitro și propun împărțirea antituberculoaselor în trei grupe: bactericide, cu acțiune extra și intracelulară, bactericide cu acțiune predominant extracelulară și numai bacteriostatică. Ca atare în ierarhizarea propusă se ține seama numai de eficacitatea tuberculostaticelor, neglijîndu-se toxicitatea. Clasificarea astfel obținută a fost confruntată cu cea sugerată de experiența clinică, iar rezultatul pare a confirma valabilitatea și obiectivitatea noului principiu de clasificare. Din prima grupă fac parte: rifampicina, izoniazida, etionamida, etambutolul și cicloserina; a doua grupă este constituită din antibioticele antituberculoase: kanamicina, streptomycină, capreomicina și

viomicina; din a treia, restul antituberculoaselor. Desigur, o asemenea clasificare, nu poate avea un caracter de absolutizare, unele puncte critice putînd fi ridicate. Astfel, ne putem întreba dacă media concentrațiilor sanguine la trei și șase ore de la administrare este totdeauna reprezentativă pentru farmacocinetica medicamentelor studiate. Această clasificare, are totuși avantajul că detașează de rest, cele două antituberculoase, așa-zise majore, după clasificarea veche: rifampicina și hidrazida izonicotinică, cu calități remarcabile bactericide de prim ordin și de toxicitate moderată, avînd o bună toleranță.

Pînă la o dată recentă, agenții cu activitate antituberculoasă se clasificau în tuberculostatice majore, grup constituit din streptomycină, P.A.S. și HIN, și minore sau de releu, ce conțineau restul agenților antituberculoși. Din cele arătate, în legătură cu clasificarea medicamentelor antituberculoase, reiese că de fapt clasificarea de mai sus nu mai corespunde, grupul acestor medicamente suferind mari schimbări, prin noile progrese efectuate atît cu privire la numărul lor cît și al calității lor valorice.

În sensul discuției mai sus prezentate, reproducem clasificarea recentă făcută de C. Anastasatu [20], care cuprinde trei categorii de tuberculostatice:

Categorie	Denumirea	Doza zilnică	Acțiunea		Eficiența	Toleranța
			intracelulară	extracelulară		
I	Isoniazida (HIN)	5–10 mg/kg	Da	Da	++++	+++
	Rifampicină	10 mg/kg	Da	Da	++++	+++
II	Streptomycină	1 g	Nu	Da	+++	++
	Etambutol	25 mg/kg	Da	Da	+++	+++
	Etionamida	1 g	Da	Da	+++	++
	Cicloserina (Terisidona)	1 g	Da	Da	++	++
	Kanamycină	1 g	Nu	Da	++	++
	Pirazinamidă					
	(Morfazinamidă)	2,5–3 kg	Nu	Da	++	++
	Capreomicina	1 g	Nu	Da	++	++
III	Viomicina	1 g	Nu	Da	+	+
	P.A.S.	6–14 g	—	—	+	+
	Tiacetazona	0,125 g	—	—	+	+
	Tiocarlid (izoxil)	5–8 g	—	—	+	++++

++++ excepțională (bactericid)

+++ foarte bună

++ bună

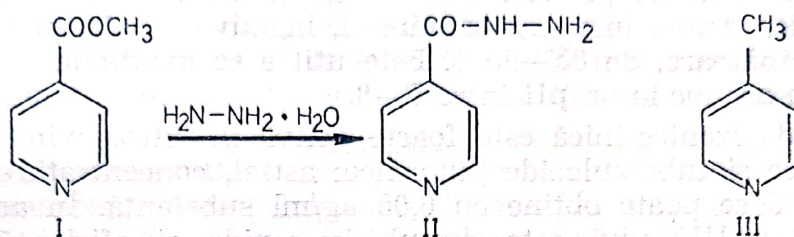
+ slabă

În cele ce urmează se va urmări această clasificare în vederea ordinii prezentării medicamentelor antituberculoase.

2.3.1.1. Medicamente cu acțiune antituberculoasă de categoria I-a.

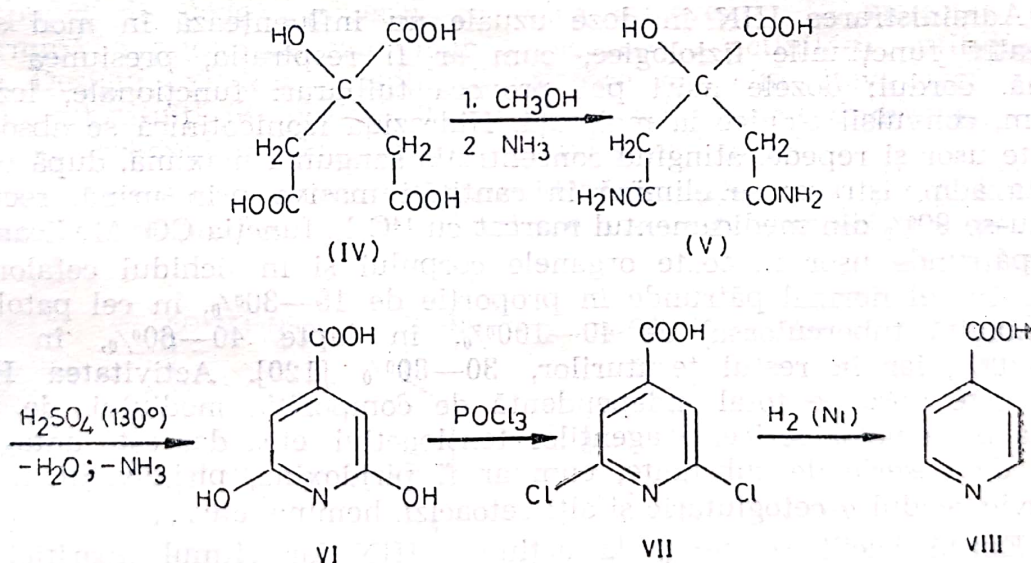
2.3.1.1.1. Isoniazida (D.C.I.; D.R.), Hidrazida, Rimifon, HIN., Neoteben, hidrazida izonicotinică (II), o substanță cristalizată P.t. 171,4°, de

culoare albă, fără miros, ușor solubilă în apă, circa 14% la 25° și 26% la 40°, mai puțin în alcool, în jur de 2% la 25°, și de 10% la fierbere. Împreună cu rifampicina constituie cel mai activ medicament pentru combaterea tuberculozei. Este o substanță cunoscută încă din anul 1912 (H. Meyer și J. Mally) [16] și obținută prin condensarea acidului izonicotinic sub formă de ester metilic, (I) cu hidratul de hidrazină:



Acidul izonicotinic (VIII) se poate prepara fie prin oxidarea γ-picolinei (III), care se obține din gudroanele cărbunilor prin distilare azeotropă, separînd-o din amestecul cu γ-picoline și lutidine, acestea din urmă formate din 4-etilpiridină și 2,6-dimetilpiridină.

O altă metodă indică acidul citric (IV) [17], ca materie primă, prin următoarea schemă de reacție:



Acidul citric se transformă în ester metilic și apoi cu amoniac în diamida respectivă (V), care prin pierdere de apă și amoniac, trece în acid citrazinic (VI); acesta, în prezența oxiclurului de fosfor, formează intermediarul diclorurat (VII). Prin hidrogenare catalitică, clorul este eliminat și se obține acidul izonicotinic (VIII).

O metodă de laborator constă în oxidarea γ-etilpiridinei, care se obține, printr-un procedeu mai complicat plecînd de la piridină, apoi prin

4,4'-dipiridil și derivatul respectiv diacetilat sub acțiunea zincului și acidului acetic formează γ -etilpiridină. Dă naștere la chelați cu ionii metalelor, Fe, Cu, Mn, Co.

Hidrazida izonicotinică are proprietăți reducătoare; acidul azotos o transformă în azidă, iar prin oxidare trece în acid izonicotinic; este termostabilă, iar la pH 4,8, la 120°, se inactivează în timp de 15 minute, în proporție de 100%. La pH 6,5, inactivarea atinge 80—90%, pentru ca în medii lichide, la 37°, în patru săptămâni, inactivarea să ajungă la o proporție asemănătoare, de 85—90%. Este util a se menționa că optimumul de activitate are loc la un pH între 5—8.

Hidrazida izonicotinică este foarte activă in vitro, având acțiuni tuberculostatice și tuberculocide puternice: astfel, concentrația minimă tuberculostatică se poate obține cu 0,05 $\mu\text{g/ml}$ substanță. În aceste condiții, activitatea HIN-ului este destul de rapidă și eficientă, germenii, sub influența medicamentului, nemaifiind capabili de reproducere, chiar în mediile favorabile. Are avantajul de a acționa asupra bacililor intracelulari.

Activitatea in vivo este extrem de puternică; administrată oral sau subcutanat, șoarecilor, cobailor sau iepurilor, determină o remarcabilă suprimare a tuberculozei experimentale, obținându-se negativarea sensibilității maimuțelor la tuberculină, ceea ce corespunde la eradicarea totală a bolii.

Administrarea HIN în doze uzuale nu influențează în mod semnificativ funcțiunile fiziologice, cum ar fi respirația, presiunea sanguină, cordul; dozele mari pot provoca tulburări funcționale, leziuni la om, convulsii clonice la maimuță. Hidrazida izonicotinică se absoarbe foarte ușor și repede, atingând concentrația sanguină maximă, după o oră de la administrare; se elimină în cantități masive prin urină, recuperându-se 90% din medicamentul marcat cu ^{14}C la funcția CO. Medicamentul pătrunde ușor în toate organele corpului și în lichidul cefalorahidian; în cel normal pătrunde în proporție de 15—30%, în cel patologic (meningită tuberculoasă) de 40—100%, în lapte 40—60%, în oase 20—30%, iar în restul țesuturilor, 30—80% [120]. Activitatea HIN-ului este aproape total independentă de compoziția mediului, de prezența proteinelor serice, a agenților tensioactivi etc., dar este antagonizată de o serie de substanțe, cum ar fi piridoxina, piridoxalul, acidul piruvic, acidul α -cetoglutaric și alți cetoacizi, hemina etc...

Există bacili rezistenți la acțiunea HIN iar ritmul apariției rezistenței este foarte rapid. Luată de curentul sanguin, hidrazida izonicotinică se leagă de proteinele serice, la un nivel de 2,5 $\mu\text{g/ml}$ în proporție de 30%, la 5 $\mu\text{g/ml}$ de 20—25%, iar la 10 $\mu\text{g/ml}$ de 18%.

În leziunile tuberculoase pulmonare, HIN se găsește în stare liberă nemetabolizată, atingând concentrații terapeutice active, dar mai mici decât cele din sânge și din țesutul perilezional. Scăderea concentrației față de cea din țesutul sănătos, este mai importantă pentru cea din pereții cavitari și pentru produsul din leziunile cazeoase.

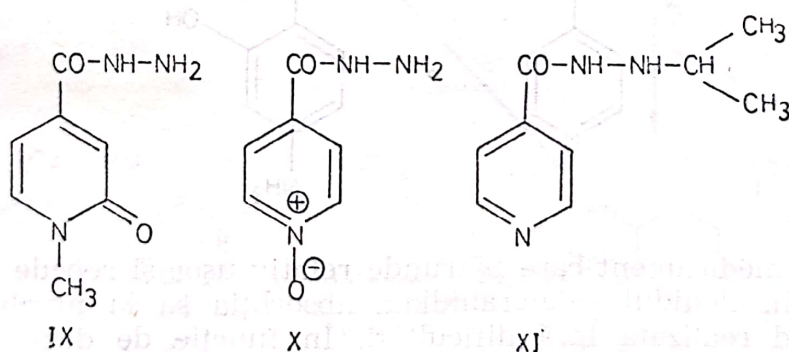
HIN dispăre din organism prin efectul metabolizării sale; cea mai mare parte se metabolizează sub formă de derivat acetilat (25—75%) înzestrat cu activitate antibacteriană, apoi de asemenea, în acid izonicotinic (20—40%) inactiv, în izonicotinilglicină (8%), diisonicotinoilhidrazină (20%), piruvilhidrazina (80—20%), și hidrazona cetoglu-tarică (40%), acești din urmă trei metaboliți sînt toți activi.

Nivelul concentrațiilor sanguine este influențat de cantitatea de HIN administrată, amintind că în scurt timp, (30—60 minute) se obține o concentrație maximă; astfel, la o doză de 350 mg (5 mg/kg) se găsește în sînge o concentrație de 3—5 μg/ml, iar la 700 mg (10 mg/kg) una de 5,5—6 μg/ml.

Apariția în terapeutică tuberculozei a unei substanțe atît de specifice în combaterea infecțiilor tuberculoase, cu toxicitatea relativ redusă, a îndemnat specialiștii să caute alte produse cu cel puțin proprietăți asemănătoare, dacă nu cu calități superioare HIN. S-au obținut un număr mare de produși, nici unul însă nu se apropie de valoarea hidrazidei izonicotinice. Doar rifampicina, produs de semisinteză a rifamicinelor, cu rezultatele ei spectaculoase ca antituberculos, se poate compara cu HIN, apreciată, ca și acesta din urmă, ca un tuberculostatic de categoria întâia.

În ceea ce privește relația existentă între structura chimică și activitatea farmacodinamică, destul de amănunțit studiată, se poate afirma, din punct de vedere general, că orice intervenție în molecula HIN determină o micșorare sau chiar o pierdere a activității antituberculoase. Desigur există și excepții, dintre care vom cita cîteva: astfel, izomerii, substituiți în poziția 2 sau 3, piridin-2-carboxhidrazida, ca și piridin-3-carboxhidrazida, sînt puțin activi și mai toxici.

Atît 1-metil-2-piridon-4-carboxhidrazida (IX) cît și piridin-N-oxidul (X) sînt produși activi. Primul are o activitate apreciabilă, pe cînd



cel de al doilea posedă circa 1/3 din activitatea HIN.

Derivații 2-monoalchil, cicloalchil sau de tip —CONHNHR (aralchil) sînt destul de puternic activi în vivo, dar mult mai puțin activi decît HIN, in vitro.

Dialchilderivați de tip (—CONHNHR') sînt foarte activi spre deosebire de 2-monoaril-sau heteroaril-, 1-monoalchil- (CONRNH₂) și 1,2-di-

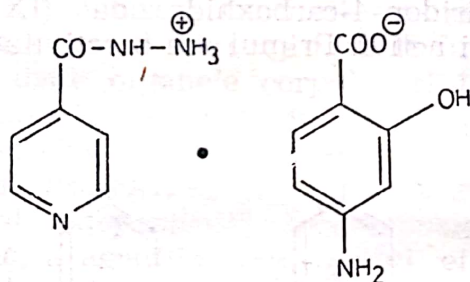
alchil derivații sînt puțin activi. Trialchilhidrazidele ($-\text{CO}-\text{NR}-\text{NR}_2$) sînt complet inactive. Toate aceste date arată că partea care comunică moleculei activitatea antituberculoasă este fracțiunea hidrazidică, $-\text{CONHNH}-$, al cărui atom de azot terminal trebuie să fie bazic, chiar dacă este substituit.

Trebuie semnalat cazul iproniazidei sau 1-izonicotinil-2-izopropilhidrazidei (XI) analog superior al hidrazidei izonicotinice, cu o activitate in vivo foarte apropiată de aceasta din urmă, foarte slabă in vitro, dar care din cauza hepatotoxicității ridicate a fost scoasă din uzul chimioterapiei antituberculoase. Este de remarcat mai ales acțiunea de neurostimulant psiho-central al acestui derivat, cît și o acțiune simpaticomimetică periferică, care se produce prin mecanismul sensibilizării organelor cu inervație simpatică față de mediatorii adrenergici endogeni; la baza acestei sensibilizări stă inhibarea enzimei inactivante a adrenalinei și a noradrenalinei, monoaminoxidaza. Este deci un medicament antidepresor central în stările depresive, în melancoliei recidivante.

Izoniazida se recomandă în tratamentul tuturor formelor de tuberculoză acută sau evolutivă; astfel, în tuberculoza miliară (granulie), în meningita tuberculoasă, tuberculoza pulmonară și extrapulmonară etc.

Se condiționează în comprimate de 0,05 g și în soluții injectabile a 2,5%, doza maximă pentru o dată fiind de 0,4 g, în 24 ore, de 0,8 g.

2.3.1.1.2. *Pasiniiazida* (D.C.I.), *Fintozid*, *Paraniiazid*, 4-aminosalicilatul de izoniazidă, este o sare echimoleculară obținută prin dizolvarea în alcool la cald a izoniazidei și al P.A.S.-ului, apoi după răcirea amestecului și evaporare [23], rămîne o pulvere cristalină galbenă, ce se purifică prin cristalizare din etanol sau metanol, P.t. 142—144°.



Este un medicament care pătrunde relativ ușor și repede în organele corpului și în lichidul cefalorahidian, absorbția sa la nivelul tractului digestiv fiind realizată fără dificultăți. În funcție de doză, pasiniiazida formează concentrații sanguine terapeutice, pînă la 10μg/ml, ce scad apoi în cîteva ore.

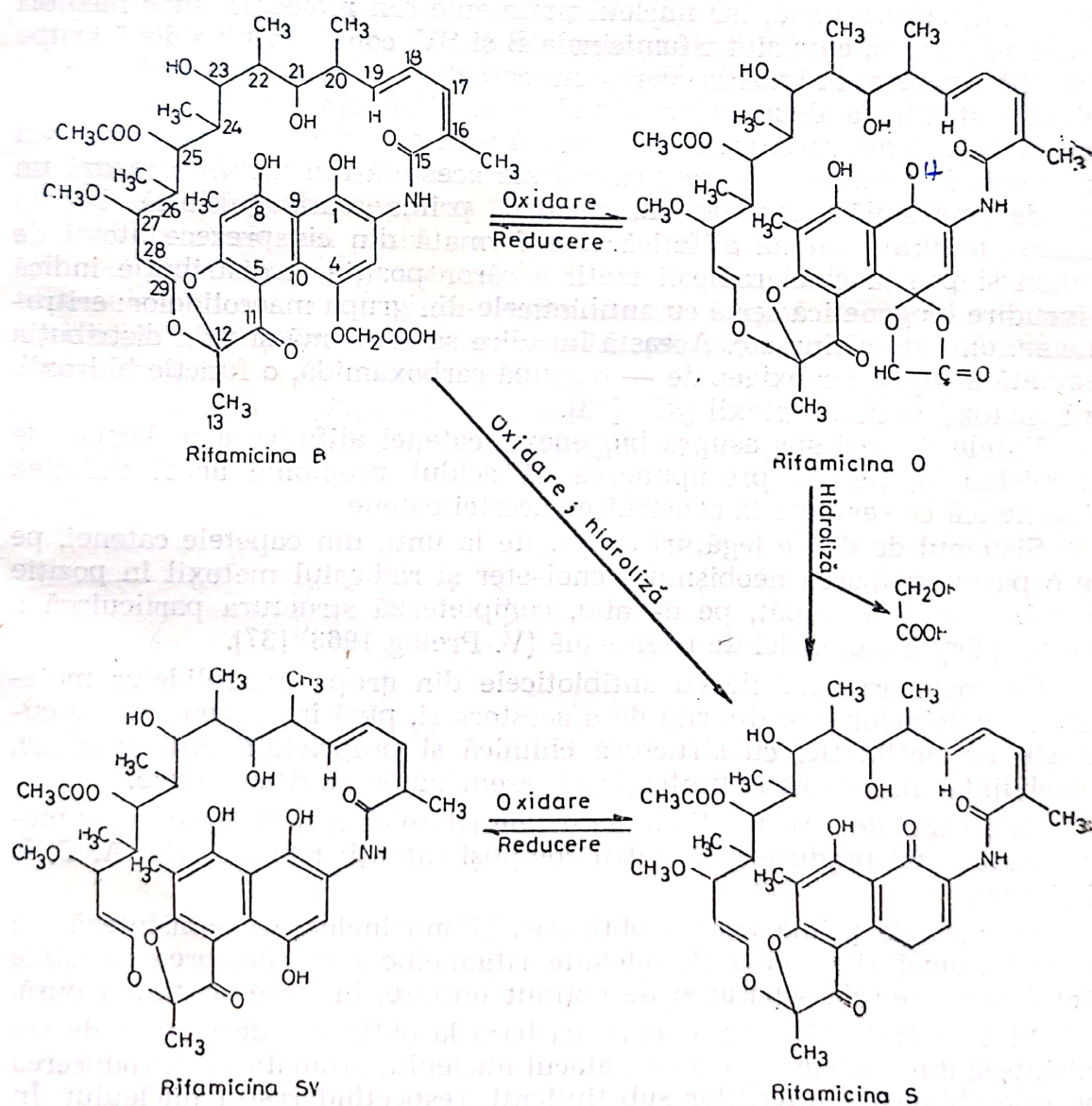
Ca și izoniazida se recomandă în toate formele de tuberculoză și chiar în unele cazuri rezistente la izoniazidă, dar de preferință se aplică clinic în asociație cu alte tuberculostatice.

2.3.1.1.3. *Rifamicinele*. Constituie o familie de antibiotice foarte asemănătoare între ele ca structură chimică.

Într-adevăr, în urma fermentației microorganismului *Streptomyces mediterranei* s-a izolat un antibiotic denumit rifamicina [36a], care, în urma unor studii de cromatografie s-a dovedit a fi un amestec de cinci constituenți [36b], dintre care rifamicina B, aflată în cantitate mai mare, s-a putut produce în condiții bune.

În continuare, s-a constatat că rifamicina B, de formulă $C_{39}H_{49}O_{14}N$, trece prin oxidare în rifamicina O, răspunzând formulei $C_{39}H_{47}O_{14}N$, produs care prin reducere blîndă formează din nou rifamicina B. În soluții apoase, în prezența oxigenului, rifamicina B se transformă în rifamicina S, căreia i se atribuie formula globală $C_{37}H_{45}O_{12}N$. Rifamicina S, care are o structură chinonică, și prin reducere trece în rifamicina SV, $C_{37}H_{47}O_{12}N$, este derivat de 1,4-dihidroxi-naftalen.

Legăturile strînse existente între aceste produse reies foarte clar din schema de mai jos. Într-adevăr, se constată că rifamicina B este un de-



rivat 1,4-dihidroxi-naftalenic, cromofor în care atomul de oxigen de la C_4 este eterificat cu acidul glicolic, rest care se găsește grefat pe un nucleu puternic reactiv din punct de vedere chimic.

Prin oxidare și hidroliză, rifamicina B se transformă în rifamicina S. Astfel, fracțiunea naftalenică din molecula rifamicinei B, mai precis nucleul 1,4-hidronaftalenic, trece în 1,4-naftochinona corespunzătoare, simultan avînd loc o operație de hidroliză, care conduce la pierderea elementelor acidului glicolic $HOCH_2-CO_2H$ și formarea rifamicinei S, cu o activitate antibiotică superioară rifamicinei B. Reducerea rifamicinei S conduce la derivatul corespunzător, 1,4 dihidroxi-naftalenic, caracteristic rifamicinei SV.

Din datele cunoscute, și în urma operațiunilor sistematice de degradare, s-a ajuns la concluzia că molecula rifamicinelor este constituită din două părți: o parte naftalenică cu structură de 1,4-dihidroxi-naftalen, respectiv 1,4-naftochinonă, iar nucleul naftalenic din molecula unor membri ai acestei familii, cum sînt rifamicinele B și SV, conțin în plus două grupe hidroxil fenolice în poziția para, cu caracter acid, care pot da săruri solubile stabile; a doua parte a moleculei rifamicinelor este constituită dintr-o catenă alifatică, care fiind sudată prin cele două capete de nucleul naftalenic în pozițiile 2 și respectiv 5 ale acestuia din urmă formează un tip de moleculă macrociclică, pentru prima oară întîlnită la un compus natural. Catenă alifatică este formată din cinsprezece atomi de carbon și poartă cinci radicali metil a căror poziție și distribuție indică o înrudire biogenetică certă cu antibioticele din grupa macrolidelor: eritromicina, oleandomicina etc. Această înrudire se confirmă și prin distribuția regulată a funcțiilor oxigenate — o grupă carboxamidă, o funcție hidroxil, una metoxil și una acetoxil [37], [38].

Datele de mai sus asupra biogenezei catenei alifatice a moleculei de rifamicină B, permit presupunerea că acidul propionic ar fi unitatea biogenetică ce servește la construirea acestei catene.

Sistemul de duble legături conjugate la unul din capetele catenei, pe de o parte, gruparea neobișnuită enol-eter și radicalul metoxil în poziție alilică, la celălalt capăt, pe de alta, completează structura particulară a acestei părți a moleculei de rifamicină (V. Prelog 1963) [37].

Cu toate asemănările cu antibioticele din grupa macrolidelor molecula rifamicinelor este diferită de a acestora și, pînă în prezent, nu se cunoaște un antibiotic, cu structură chimică și proprietăți antibacteriene, întrebuintat în terapia antiinfecțioasă, asemănător cu rifamicinele.

Este cazul de a reaminti că alături de rifamicina B, *Streptomyces mediterranei*, mai produce încă patru compuși sateliți; rifamicinele, A, C, D și E [36b].

Ca materie primă pentru obținerea rifamicinelor de semisinteză s-a utilizat numai rifamicina B, celelalte rifamicine naturale, prea instabile sînt foarte greu de separat și de obținut unitare, în stare cristalină pură.

Ideea principală, care a servit ca bază la obținerea derivaților de semisinteză din această serie a fost atacul nucleului aromatic și introducerea pe cale chimică a diferiților substituienți, respectînd restul nucleului. În

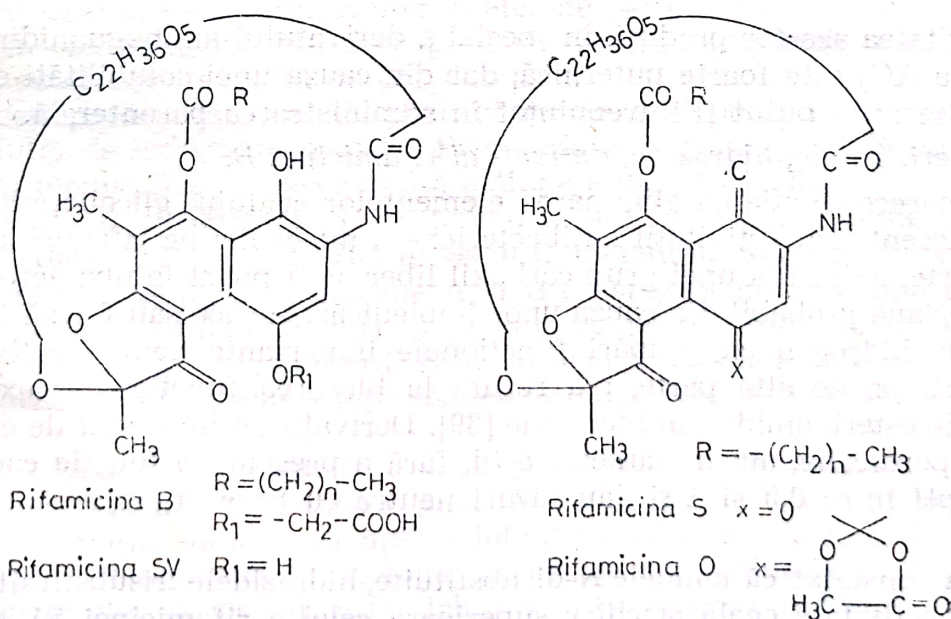
felul acesta s-a preparat un număr destul de mare de rifamicine de semisinteză.

De asemenea, faptul cunoscut că rifamicina B în soluție apoasă suferă unele modificări, semnalate anterior și care determinau o mărire substanțială a proprietăților antibacteriene, au stimulat eforturile orientate către izolarea produsului „activat” în condițiile descrise; acest produs a fost numit rifamicina S, iar produsul său de reducere, rifamicina SV, a cărei sare de sodiu a fost introdusă în terapie sub denumirea de rifocină, și care se administrează în tratamentul infecțiilor datorate germenilor gramnegativi și bacilului tuberculos [40].

Noile rifamicine semisintetice obținute au fost grupate în:

Prođuși ai reacției de oxido-reducere și de hidroliză a rifamicinei B; acești produși precum și relațiile structurale între ei au fost comentate și rezumate anterior prin formulele respective. Trebuie reamintit și reținut că transformarea rifamicinei B în rifamicina C, pe de o parte, și, pe de alta, în rifamicina S, are loc cu eliminarea restului de acid glicolic, fapt foarte important pentru că, prin îndepărtarea acestui rest acid, activitatea antibacteriană se intensifică. Dealtfel, s-a constatat că soluțiile apoase de rifamicină B își măresc activitatea cu timpul, prin oxidare lentă la aer, transformându-se în rifamicina O, care se hidrolizează și trece în rifamicina S. Se mai poate menționa faptul că dintre toate rifamicinele, rifamicina SV este cea mai puțin toxică și cea mai activă din punct de vedere antibacterian, mai ales asupra bacteriilor grampozitive și a bacilului tuberculos, avînd o activitate semnificativă asupra bacteriilor gramnegative. Are avantajul de a fi solubilă în apă, iar soluțiile sale apoase sînt foarte stabile.

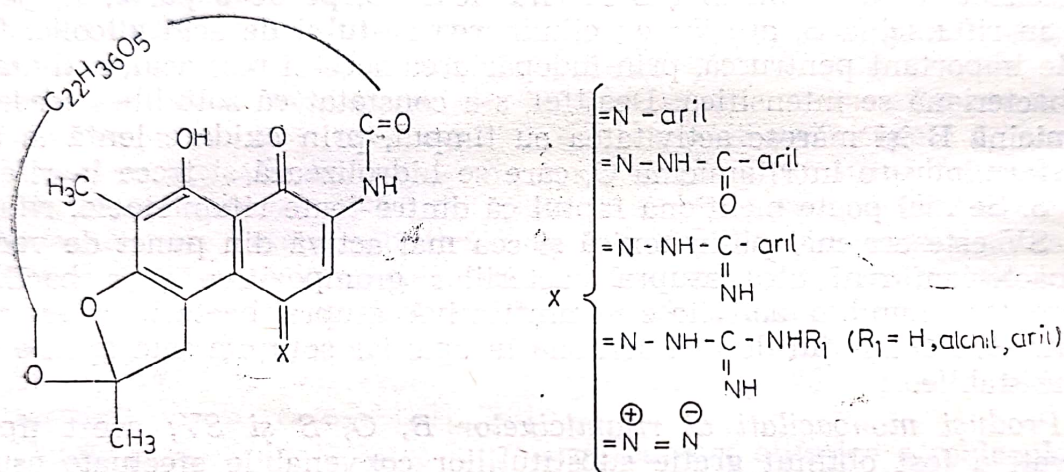
Prođuși monoacilați ai rifamicinelor B, O, S și SV; acest tip de derivați a fost obținut grație substituțiilor convenabile efectuate asupra



hidroxilului fenolic de la C₈, prin metodele obișnuite, preparând monoacil-derivații rifamicinelor B și SV sau prin monoacilarea rifamicinelor O și S, urmate de reducere.

Se poate trage concluzia, în urma studiilor acestor derivați monoacilați, că atât ca acțiune antibacteriană, dealtfel comparabilă cu aceea a rifamicinelor cunoscute, cât și ca proprietăți fizice și farmacodinamice, ca: solubilitate, stabilitate, toleranță, nu prezintă avantaje serioase pentru aplicarea practică, în comparație, de exemplu cu rifamicina SV. Acesta este motivul pentru care nu au putut fi valorificate practic.

Derivații de tip chinonimină ai rifamicinei O, derivați în care poziția 4, foarte reactivă, a permis prepararea de hidrazide, amine aromatice, aminoguanidine, substanțe ale căror formule generale se găsesc în schemă:



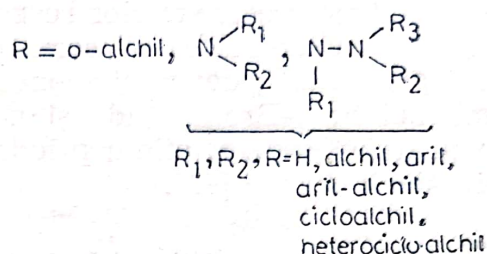
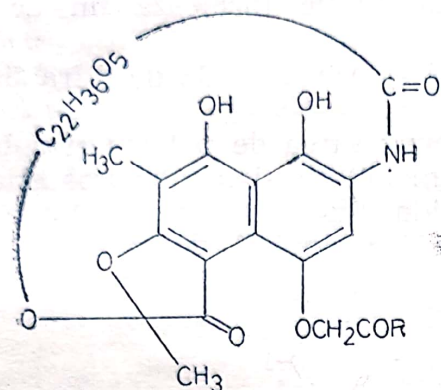
Activitatea acestor produși, în special a derivatului aminoguanidinic (rifamicina AG) este foarte puternică, dar din cauza unei solubilități extrem de reduse nu a putut fi întrebuințat în administrarea parenterală.

Esteri, amide, hidrazide, derivați ai rifamicinei B.

Deoarece se știa că eliminarea elementelor acidului glicolic era favorabilă accentuării activității antibacteriene a moleculei de rifamicină B pe de o parte, existența unei grup carboxil liber ar fi putut inhiba activitatea antibacteriană probabil din cauza unor împiedicări sterice sau formării unor punți de hidrogen cu grupări funcționale importante pentru activitatea biologică, pe de altă parte, s-a recurs la blocarea funcției carboxil sub formă de ester, amide sau hidrazide [39]. Derivații obținuți sînt de culoare galben-portocalie, au un caracter acid, fără a prezenta o funcție carboxil, cu un pH între 0,5 și 4 și dau săruri neutre cu baze organice sau anorganice.

S-a constatat că amidele N-disubstituite, hidrazidele trisubstituite prezintă o activitate egală și chiar superioară celei a rifamicinei SV, avînd

o serie de caracteristici fizico-chimice și biologice destul de avantajoase pentru a permite un studiu mai aprofundat al acestei serii de substanțe.



2.3.1.1.3.1. Rifamicina B este produsul natural al metabolismului ciupercii *Streptomyces mediterranei* și formează cristale de culoare galbenă, insolubile în apă, solubile în solvenții organici obișnuiți, insolubile în eter de petrol. Prin încălzire între 160 și 164° cristalele se închid la culoare și nu se topesc nici la 300°, $[\alpha]_D^{20} - 11^\circ$ ($c = 1$, metanol). Prin determinarea potențiometrică în apă-metanol se pun în evidență două grupări cu caracter acid, una atribuită grupării carboxil, cealaltă grupării enol. În prezența bazelor, rifamicina B formează săruri acide și neutre, solubile în apă, reduce permanganatul de potasiu, reduce reactivul Fehling și decolorează soluția de brom.

2.3.1.1.3.2. Rifamicina O formează cristale galbene, care prin încălzire la 160° se descompun și nu se topesc pînă la 300°, $[\alpha]_D^{20} + 71,5^\circ$ ($c = 1$, dioxan). Substanța este solubilă în medii apoase acide și neutre cu colorație roșie-violetă, puțin solubilă în soluții alcaline. Solubilă în acetonă și tetrahidrofuran, greu solubilă în solvenții polari, ca metanol, și acetat de etil, insolubilă în eter și eter de petrol.

Prin ciclizarea internă a grupării carboxil cu formarea unei lactone, soluția substanței prezintă un pH slab acid.

Acest produs dă o reacție pozitivă cu FeCl_3 și pune în libertate iodul din soluția de iodură de potasiu. Prin acilare, rifamicina O dă naștere la derivați monoacilați, cu accentuată acțiune antibacteriană.

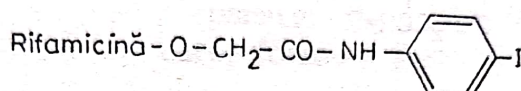
2.3.1.1.3.3. Rifamicina S se prezintă sub formă de cristale galbene P.t. = 180—182° $[\alpha]_D^{20} + 476^\circ$ ($c = 0,1$, metanol). S-a pus în evidență existența a două forme cristaline A și B cu spectre de absorbție diferite. Cristalele sînt solubile în apă și în eter de petrol, solubile în metanol, etanol, acetonă și acetat de etil. Este un acid slab, stabil la aer și în prezența unor agenți oxidanți (apa oxigenată), dar ușor descompus de acidul cromic.

2.3.1.1.3.4. Rifamicina SV, cristale galbene-portocalii, ce se descompun la 140° și nu se topesc pînă la 300°, $[\alpha]_D^{20} - 4^\circ$ ($c = 1$, metanol). Substanță puțin solubilă în apă, solubilă în soluțiile alcaline, foarte solubilă în metanol, etanol, acetonă, acetat de etil, solubilă în eter, greu solubilă în eter de petrol. Rifamicina SV are caracter puternic acid for-

mînd săruri neutre cu bazele; nu conține nici o grupare carboxil, activitatea atribundu-se grupărilor hidroxil enolice din poziția peri situate pe nucleul naftalenic. Prin acilare, acest antibiotic formează un derivat triacetilat.

Structura rifamicinelor a fost studiată și prin metoda de difracție cu raze X [41] asupra cristalelor respective.

Au fost examinate trei serii de compuși: sarea de potasiu și rubidiu a rifampicinei SV; derivații monobromo, monoiodo și monocloroacetici ai rifamicinei S; p-Bromanilida și p-iodanilida rifamicinei B. Dintre acești derivați a fost bine studiată p-iodanilida rifamicinei B, dovedindu-se mai stabilă decît ceilalți [41].



Odată cu succesul înregistrat în terapia antibacteriană de rifamicină, studiile asupra derivaților noi din această serie s-au dezvoltat foarte mult, dar în același timp s-a îngustat considerabil aria întrebunțarilor preparatelor cu administrare exclusiv parenterală, cum sînt rifamicina SV și rifamida.

După cum s-a menționat anterior, foarte activă față de germenii grampozitivi, influențînd în mai mică măsură pe cei gramnegativi, cu o activitate antituberculoasă destul de eficientă, toate aceste proprietăți, asociate cu altele cum ar fi toxicitatea redusă, au făcut ca rifamicina SV să se numere printre primii derivați din această serie, pentru scurt timp, este adevărat, între antibioticele bune, înzestrate cu acțiune antibacteriană semnificativă. Curînd însă atît acest antibiotic cît și celelalte înrudite cu rifamida, cum este rifazina, au fost depășite de către rifampicină.

Modul de administrare curent al rifamicinei SV este calea parenterală de soluții ale sării de sodiu (rifocina), cînd se resoarbe foarte repede, dînd concentrații serice maxime $1,7 \mu\text{g/ml}$ după o oră de la administrare în doză mică de 250 mg de rifocină. În administrarea intravenoasă se obțin de asemenea nivele serice superioare.

Administrarea orală s-a dovedit complet necorespunzătoare ceea ce nu a contribuit la succesul acestui antibiotic.

Doze mai mari de rifamicină SV, de 1—2 g se pot administra în soluții de glucoză 5%, prin perfuzie lentă în venă, în timp de două pînă la trei ore.

Peste 80% din rifamicina SV administrată se elimină prin bilă și pe cale intestinală, sub formă de produs activ.

Administrarea rifamicinei SV se recomandă în toate infecțiile produse de germenii grampozitivi și în special asupra acelor determinate de germenii rezistenți față de alți agenți antibacterieni. În special, în infecțiile stafilococice și tuberculoase este indicată administrarea rifamicinei SV. În tratamentele de mai lungă durată cu acest antibiotic apare cu destulă ușurință rezistența germenilor, caz în care se recomandă terapia asociată.

Adulții pot primi doze de 500 la 750 mg zilnic, doză fracționată în două, trei rînduri, pe cale intramusculară; copiilor sub șase ani pînă la

20 mg/kg, peste șase ani și peste 25 kg greutate li se poate injecta fracționat, în două, trei rînduri, cantitatea globală de 500 mg.

Rifamicina SV se poate administra pe cale intravenoasă în cantități de 500—2000 mg la adulți, de 500—1000 mg la copii peste șase ani; sub această vîrstă, se pot administra 15 mg/kg.

Antibioticul se poate aplica local și în aerosoli cîte 25—50 mg de patru ori pe zi.

Se condiționează sub formă de soluție injectabilă a sării de sodiu a rifamicinei SV (rifocin) în fiole conținînd 125,250 și 500 mg.

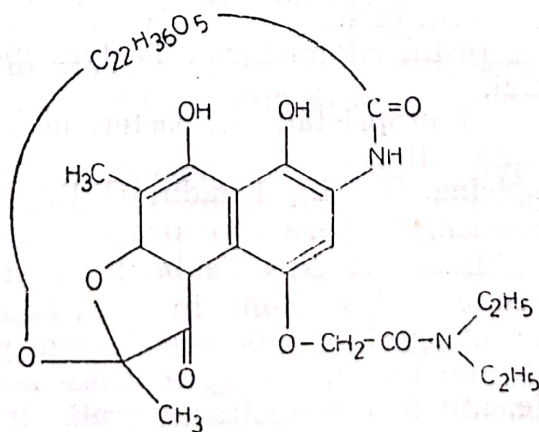
În scopul de a realiza prin semisinteză noi derivați activi ai rifomicinelor pe cale orală, s-a luat în considerare modificarea proprietăților fizico-chimice ale unor reprezentanți ai acestei clase, proprietăți de care sînt dependente mecanismele farmacologice de absorbție și excreție ale noilor derivați (N. Maggi și colab. 1966) [42].

Astfel, studii sistematice în domeniul modificărilor intervenite în molecula rifamicinelor au fost efectuate cu scopul de a obține derivați noi avînd următoarele avantaje asupra rifamicinei SV: — eliminare mai redusă, reprezentînd astfel concentrații serice de durată mai mare; activitate mai puternică în tratamentul sistematic al infecțiilor de natură tuberculoasă; activitate mai eficientă în infecțiile provocate de germenii gramnegativi.

Cercetări anterioare asupra unor termeni ai acestei serii au arătat că modificările chimice efectuate la fracțiunea cromoforă a moleculei de rifamicină nu modifică substanțial proprietățile antimicrobiene însă introducerea diversilor substituenți în poziția liberă a nucleului cromofor naltalenic pare a fi promițătoare [42]. Astfel, se știa de asemenea, de rolul jucat de eliminarea acidului glicolic din molecula unor rifamicine, fapt în urma căruia se constată mărirea acțiunii antibacteriene a derivaților rezultați.

Printre primii derivați obținuți prin semisinteză și aplicați în practica medicală au fost rifamida și rifazina.

2.3.1.1.3.5. Rifamida, $C_{43}H_{58}O_{13}N_2$, este dietilamida rifamicinei B, funcția carboxil a acesteia fiind transformată în dietilamidă [39a]. Formează cristale galbene-portocalii, fără a prezenta un punct de topire net, înce-



pînd să se înmoaie la 140° și să se topească complet la 170° (desc), $[\alpha]_D^{20} -48,7^\circ$ (metanol). Rifamida este puțin solubilă în apă, mult mai solubilă sub formă de sare de sodiu: 1,5 g în 10 ml apă; este solubilă în metanol, etanol, acetonă etc.

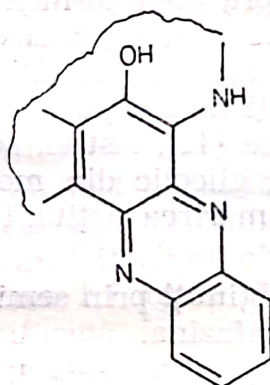
Are o activitate antibacteriană și un indice terapeutic superior rifamidei SV. Activitatea sa antituberculoasă este accentuată, influențînd puternic grupul germenilor grampozitivi, dar mai puțin pe cel al germenilor gramnegativi, întocmai ca și rifamida SV.

Administrată pe cale orală, rifamida are o resorbție insuficientă și înconstantă, variînd de la individ la individ, din care cauză se recomandă întrebuințarea ei pe cale parenterală, de preferință intramusculară, cînd se realizează concentrații serice maxime $1,4 \mu\text{g/ml}$ în decurs de o oră de la administrarea unică a 250 mg de antibiotic.

Doza zilnică pentru adulți este de o dată pînă la trei ori cîte 150 mg sau o doză unică de 500 mg.

Antibioticul se condiționează sub formă de sare de sodiu în fiole de 125, 250 și 500 mg.

2.3.1.1.3.6. Rifazina, $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{O}_{11}\text{N}_2$, este un derivat hidroxifenazinic al rifamicinei S, prezentîndu-se ca o pulvere de culoare verde închis, formînd o sare de sodiu solubilă, soluția în apă avînd o culoare roșie-purpurie. Provine din condensarea rifamicinei S cu O-fenilendiamina [39b].

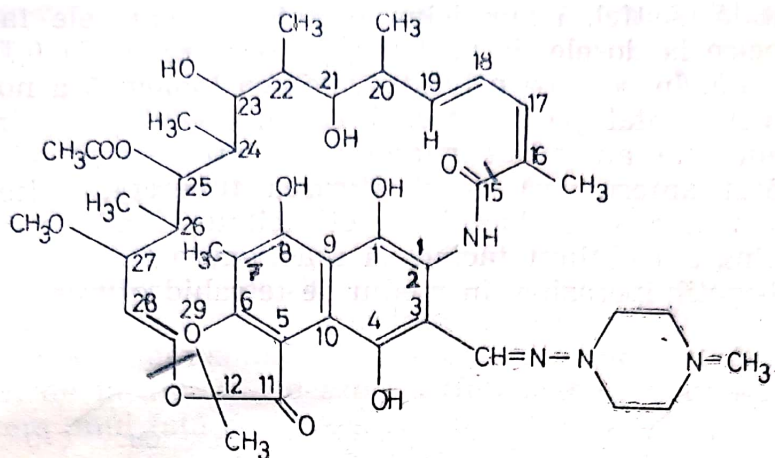


Rifazina, care se absoarbe pe cale orală, se deosebește de rifamicina SV și de rifamidă printr-o remanență mai îndelungată în sânge și printr-o foarte redusă eliminare prin bilă.

Spre deosebire de restul rifamicinelor la doze mari se observă alterarea celulelor ficatului.

Rifazina are aceleași proprietăți antibacteriene ca și rifamicina SV, însă este de zece ori mai activă.

2.3.1.1.3.7. Rifampicina (D.C.I.), Rifadin (D.R.), Rifoldin, Rimactan. Obținerea 3-formilrifamicinei a permis realizarea prin sinteză a numeroși derivații între care hidrazonul N,N-disubstituit era înzestrat cu o foarte puternică activitate antibacteriană, in vitro, față de bacteriile grampozitive și față de Mycobacterium tuberculosis, mai puțin față de bacteriile gramnegative. Aceste rezultate spectaculoase s-au confirmat în infecțiile experimentale, atât în administrarea orală cît și parenterală.



Foarte promițătoare a fost 3(4-metilpiperaziniliminometil)-rifamicina SV, cunoscută sub denumirea de rifampicină, medicament de mare valoare în tratamentul tuberculozei și în acela al infecțiilor provocate de germenii grampozitivi, armă de luptă plină de speranțe în lupta contra cancerului, dacă actualele studii vor dovedi și confirma unele rezultate experimentale promițătoare.

Rifampicina este o substanță cristalizată, P.t.—183—188° colorată în roșu-portocaliu, solubilă în solvenții polari obișnuiți, de asemenea în cloroform, mai puțin solubilă în apă 0,28‰ la pH 7,5, mult mai solubilă la un pH mai mic. Prin oxidare trece în chinona respectivă de culoare violetă. Destul de stabilă la aer, este mai stabilă în soluții acide, decât în mediu alcalin, când se transformă în rifampicinchinonă; totuși, prin conservare mai îndelungată formează 3-formilrifampicina SV, produsul ei de hidroliză. Activitatea antibacteriană a soluțiilor de rifampicină conservate la aer nu se schimbă timp de șapte zile la temperatura ambiantă, timp de douăzeci de zile, la +4°.

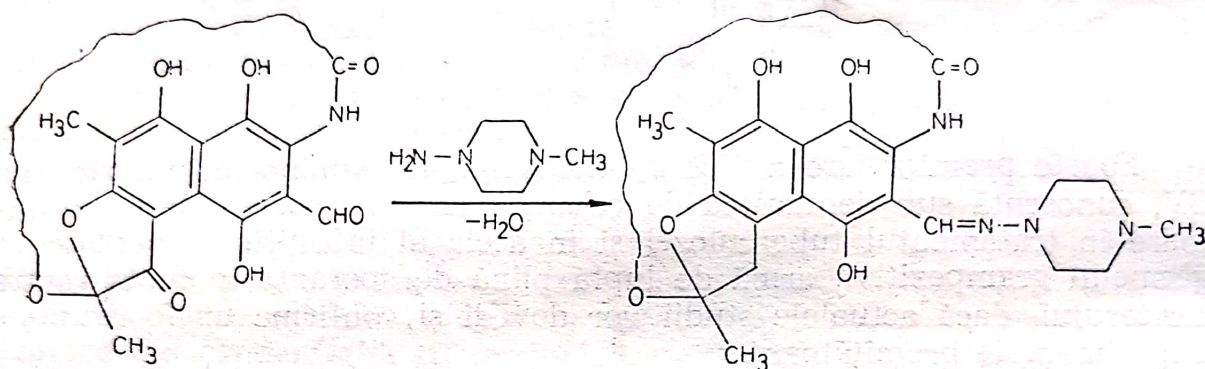
Funcția acidă a rifampicinei pusă în evidență prin titrare potențio-metrică se atribuie grupării OH fenolice din poziția 8; tot prin titrări potențio-metrică în solvenți diverși s-au găsit valori diferite ale constantei de ionizare, a cărei variație, legată de solvenții întrebuițați, arată că funcția ionizabilă este bazică, atribuindu-se acest caracter atomului de azot din piperazină, substituit cu radicalul metil.

Valoarea pK-ului funcției acide (1,7) este sensibil inferioară celei bazice (7,9), cele două funcții se neutralizează, rifampicina fiind considerată o sare internă.

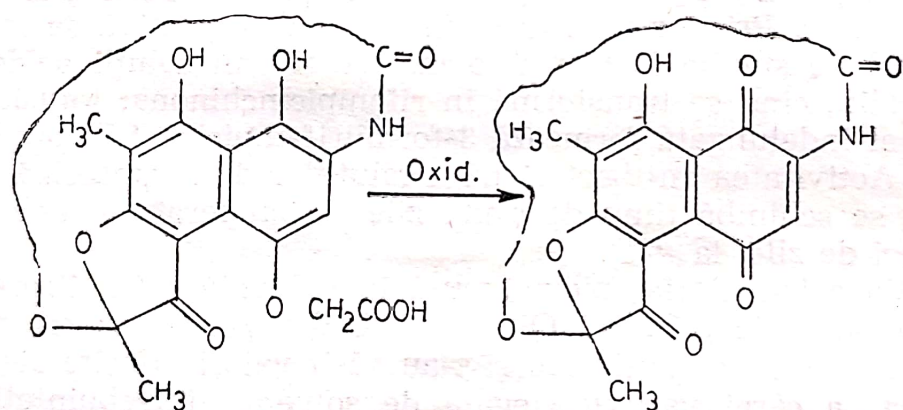
În special 3-formilrifamicina SV a permis obținerea unei serii numeroase de rifamicine noi. Dintre acestea, hidrazonile N,N-disubstituite, așa cum s-a menționat anterior, sînt înzestrate cu o mare activitate față de germenii grampozitivi și față de bacilul tuberculos, influențînd mai puțin germenii gramnegativi [42]; fapt extrem de important, s-a constatat că cea mai mare parte dintre derivații obținuți prezentau activitatea antibacteriană și antituberculoasă, atît pe cale orală, cît și pe cale parenterală, diferența de doză între aceste două moduri de administrare,

fiind neglijabilă. Astfel, rifampicina protejează șoarecele față de infecțiile stafilococice la dozele de 0,12 mg/Kg per oral și la 0,11 mg/Kg pe cale subcutanată. În ceea ce privește valoarea biologică a noului produs, efectuată experimental pe șoarece și cobai, inoculați cu bacilul Koch, rezultatele obținute au situat rifampicina între streptomycină și HIN [42]; s-a arătat anterior că în clasificarea tuberculostaticele, HIN și rifampicina ocupă primele locuri, ca eficacitate, fiind de categoria I-a.

Rifampicina s-a obținut făcând să reacționeze 3-formilrifamicina SV cu 1-amino-4-metilpiperazina, în mediu de tetrahidrofuran, conform reacției [42]:

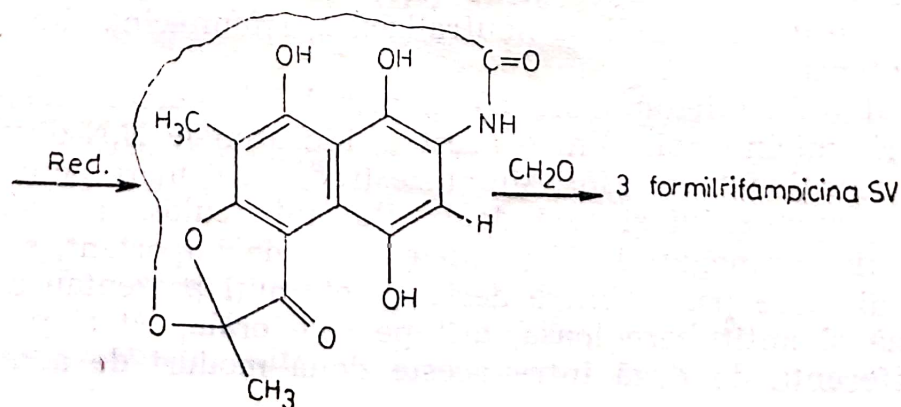


Cît privește 3-formilrifamicina SV, se prepară după cum urmează:



Rifamicina B

Rifamicina S



Rifamicina St

3 formilrifampicina SV

Structura acestei molecule complexe a fost elucidată prin cele mai moderne metode fizice și chimice.

Este interesant de a comenta câteva noțiuni privind legătura dintre activitatea antibacteriană a rifampicinei și structura chimică.

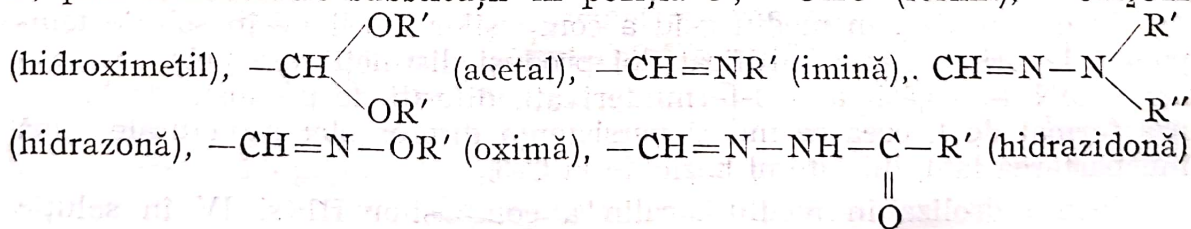
După cum se știe s-au întreprins numeroase studii pentru obținerea de noi rifamicine de semisinteză, foarte valoroase. Aceste studii s-au concretizat cu o serie de progrese privitoare la proprietățile fizico-chimice și farmacodinamice ale unor noi derivați, dintre care cel mai important a fost rifampicina. Referitor la eliminarea biliară, unele indicații preliminare favorabile au constatat în seria dialchilamidelor a rifamicinei B, că eliminarea biliară era puternic influențată de lungimea lanțului alchil de la atomul de azot, astfel încît ce doi factori se găsesc în raport invers unul față de celălalt.

	Excreția biliară*	DE/50 per os** DE/50 subcutan
Dietilamida (Rifamida)	69	8,1
Etilpropilamida	64	7,4
Dipropilamida	46	5,5
Di-n-butilamida	29	3,4
Di-i-butilamida	25	3,12

(După P. Sensi, 1969) [53]

În plus, raportul dozelor eficiente (D.E.)** per os și per subcutan, $\frac{DE/50_{os}}{DE/50_{s.c.}}$, este mult mai favorabil derivaților cu lanțuri alchil mai lungi, decît în cazul rifamicinei SV sau al rifamidei. Aceasta arată că, între anumite limite, absorbția orală poate crește dacă derivații au un coeficient de repartitie mai favorabil între lipide și apă, decît rifampicina SV sau rifamida.

Reamintim în concluzie că pentru mulțimea de derivați de semisinteză realizați în această serie, cei mai reprezentativi sînt obținuți din rifamicina B, prin următoarele substituții în poziția 3; —CHO (formil), —CH₂OH



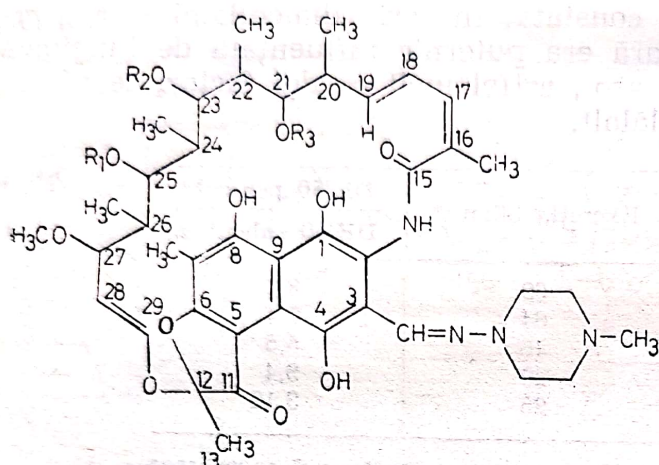
dintre toate aceste tipuri de derivați, hidrazonile s-au dovedit extrem de active față de Mycobacterium tuberculosis.

* Cifrele din coloană reprezintă valorile cantităților eliminate prin bilă față de doza administrată, însemnată cu 100, la două ore după administrarea intravenoasă la șobolan.

** Este doza capabilă să salveze 50% din animalele infectate cu 50 pînă la 100 și chiar uneori 500 doze letale.

Tot privitor la legătura existentă între activitatea farmacodinamică și structura chimică se menționează unele experiențe realizate asupra comportării rifampicinei în mediu alcalin, în mediu slab alcalin și în mediu slab acid; accelerînd reacția prin încălzire la 90—95°, timp de cîteva ore, s-au obținut următoarele rezultate:

Rifampicina se desacetilează la atomul de C—25 în mediu alcalin, conducînd la derivatul desacetilat II, fără o substanțială pierdere a activității antibacteriene.



- I RIFAMPICINA $R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{H}$
 II $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$
 III $R_1 = R_2 = \text{H}$; $R_3 = \text{COCH}_3$
 IV $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{COCH}_3$

Prin hidroliză blîndă, în mediu slab alcalin tamponat la pH 8,2 în soluție apoasă, încălzind, timp de cinci ore, la 90—95°, I se transformă în III și IV. Amestecul de reacție a fost separat prin extracție combinată cu cristalizare și cromatografie pe coloană. Unul dintre produși — Rf 0,23 — a fost identificat cu II, iar ceilalți produși principali ai reacției sînt III — Rf 0,35 — și IV — Rf 0,62. Acești doi produși din urmă arată proprietăți fizice identice cu rifampicina I, cum ar fi solubilitatea în apă, culoarea, spectrele electronice, oxidarea polarografică, ca și analiza elementară calculată pentru formula $\text{C}_{43}\text{H}_{58}\text{O}_{12}\text{N}_4$, identică cu a rifampicinei.

Prin hidroliza, în mediu acid a compușilor III și IV în soluție tamponată la pH 6, s-au identificat doi produși distincți care prin determinări RMN s-au găsit a fi 3-formilderivați, diferiți de produsul de hidroliză format de I, ceea ce indică persistența diferențelor structurale după îndepărtarea lanțului lateral bazic de la C-3.

Prin hidroliza în mediu alcalin a compușilor III și IV în soluție tamponată la pH 7,6, și încălzire, de cîteva ore, la 90—95°, se obține un amestec de I, III și IV, cu mici cantități de II. Se observă, în cazul în care se pleacă de la produsul III, că se formează întîi IV și apoi I; cu IV, formarea lui I a fost simultană.

În condiții puternice de hidroliză, III și IV trec repede în II.

Din datele de mai sus rezultă că există o izomerie reversibilă între III, IV și I, ceea ce se explică prin migrarea grupului acetyl, în timpul

tratamentului alcalin blînd, migrare semnalată numai în condiții de experiență în mediu acid.

Izomerii (III) 25-desacetil-21-acetilrifampicina și (IV) 25-desacetil-23-acetilrifampicina, în ciuda proprietăților fizice și chimice foarte apropiate de ale rifampicinei (I), nu au proprietăți antibacteriene la nivelul lui I. Dacă desacetilarea rifampicinei nu antrenează o pierdere de activitate semnificativă, pierderea este foarte importantă cînd una din funcțiile hidroxil de la C-21 sau C-23 este acetilată. Datorită proprietăților fizice foarte apropiate ale produșilor I, III și IV, pare improbabil ca diferența de activitate a celor trei izomeri să fie atribuită capacității diferite de a pătrunde în celula bacteriană. Rămîne cea mai probabilă explicație: prezența ambelor funcțiuni hidroxil de la C-21 și C-23 este esențială pentru ca molecula rifampicinei să poată acționa asupra sistemului ARN-polimerază din celula bacteriei.

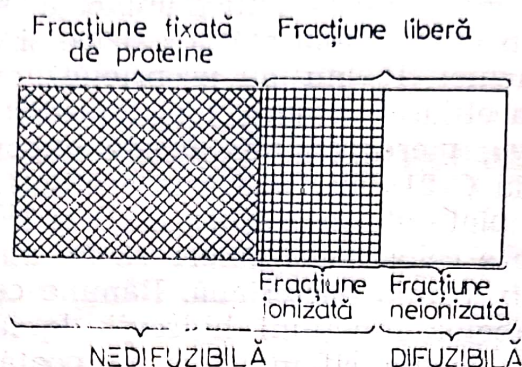
Derivații desacetilați ai rifampicinei își au importanța lor biochimică, deoarece s-a demonstrat prin cromatografie în strat subțire că principalul metabolit al antibioticului este desacetilrifampicina, ea însăși înzestrată cu activitate antibacteriană importantă. Prin determinări cromatografice în bilă și urină s-a constatat că, după cîteva ore de la administrare, rifampicina este prezentă în bilă, aproape total sub formă desacetilată. În urină desacetilarea nu este niciodată completă, iar raportul dintre rifampicina nemodificată și metabolitul respectiv rămîne constant și după un tratament îndelungat [50].

Totuși, activitatea excepțional de ridicată a rifampicinei este datorită remanenței sale prelungite în organism, fenomen care se explică prin punerea în evidență, pe cale experimentală a ciclului enterohepatic și care constă în absorbția și reabsorbția rifampicinei pe calea: sînge—ficat—intestin—sînge; acest mecanism permite o prelungire considerabilă a activității antibioticului, cel puțin pînă la faza de desacetilare. În acest moment ciclul enterohepatic se întrerupe, deoarece metabolitul rezultat, desacetilrifampicina, dacă este încă destul de activă, are o resorbție foarte redusă la nivel gastroenteric, ceea ce firește, împiedică continuarea ciclului (G. Curci, E. Ninni, F. Iodice) [51].

Ciclul enterohepatic al rifampicinei nu este singurul factor care explică activitatea antibacteriană puternică a antibioticului; un rol foarte important îl joacă difuzibilitatea lui în țesuturi, în celulele acestor țesuturi, prin traversarea membranei celulare. Se știe că aceasta din urmă are o structură lipoproteică și că va fi ușor permeabilă pentru medicamentele cu un coeficient de resorbție între lipide și apă, mai favorabil primei categorii de substanțe. Înseamnă că o superioritate a factorului lipofil al moleculei de rifampicină față de cel hidrofil, ar permite acesteia pătrunderea mai ușoară prin porii membranei celulare.

Se mai știe că multe medicamente, dar în special antibioticele odată pătrunse în organism, o parte din ele contractează cu proteinele legături complexe, fiind fixate de acestea din urmă, iar restul rămîn libere, nelegate. O parte din ultimele se vor ioniza și vor avea un caracter hidrofil,

nemaiputînd să pătrundă prin membrana celulară, iar restul constituit din proteine legate neionizabile, lipofile, o va putea traversa.



În tabelul următor se găsesc o serie de date care ilustrează comportarea față de proteine a rifamicinei SV și a rifampicinei, putîndu-se trage ușor concluzii asupra difuzibilității în celula animală a celor două antibiotice:

	Rifamicina SV	Rifampicina
A) Frațiune legată de proteine	85%	85%
B) Frațiune liberă	15%	15%
1° Frațiune ionizată la pH 7, nedifuzibilă	18%	0,6%
2° Frațiune neionizată difuzibilă și eficace	2%	14,4%

(după G. Curci și colab.) [52]

Valorile acestui tabel indică pentru ambele antibiotice același procent: 85 de părți fixate de proteine dintr-o sută. Restul de 15%, din cele două antibiotice reprezintă fracțiunile rămase libere, ca atare. Din acest din urmă procent, fracțiunea neionizabilă, difuzibilă și cu eficacitate antibacteriană se ridică la 14% pentru rifampicină și numai 2% pentru rifamicina SV. Rezultă o proporție de 7 la 1 în favoarea rifampicinei, ceea ce explică activitatea sa ridicată in vivo, față de rifamicina SV.

Cu ocazia prezentării studiului rifampicinei s-a menționat ușurința resorbției sale de către mucoasa intestinală. O consecință practică a acestei observații o constituie recomandarea de a se da preferință administrării antibioticului înainte de masă, cînd se realizează nivele sanguine superioare celor obținute administrării după-masă (G. Curci și colab.) [52].

În ceea ce privește activitatea antibacteriană a unor reprezentanți ai acestei clase de antibiotice, rifamicina SV și rifampicina sînt cele două produse mai importante, dar cu deosebire ultimul se distinge prin spectrul său larg de acțiune și printr-o acțiune de tuberculostatic de o mare eficiență.

Rifamicina SV este foarte activă in vitro asupra germenilor gram-pozitivi și bacilului tuberculos, dar inactivă asupra germenilor gram-negativi. In vivo activitatea antituberculoasă nu este sigură, ceea ce se explică prin nivele serice reduse, astfel încît acestea, la om, nu întrec valoarea de 2 μg pe ml, după două ore de la administrarea pe cale intramusculară a unei doze de 10 mg pe kg corp, ca după șase sau douăsprezece ore să tindă către zero. Existența nivelelor serice foarte reduse se explică atît prin eliminarea foarte rapidă a antibioticului prin ficat, cît și prin slaba sa reabsorbție intestinală. Această comportare obligă ca în tratament, rifamicina SV să fie administrată prin injecții intramusculare repetate sau prin perfuzie venoasă.

Sub acest aspect rifampicina este mult superioară rifamicinei SV. Într-adevăr in vitro, rifampicina se dovedește mai activă decît rifamicina SV asupra germenilor gram-pozitivi, iar activitatea asupra germenilor gram-negativi nu este de neglijat.

Ca și rifamicina SV, rifampicina este foarte repede eliminată prin bilă [43], [44], [45], [46], însă spre deosebire de rifamicina SV, rifampicina este bine reabsorbită la nivelul intestinului, de unde ciclul entero-hepatic este mult mai eficient, nivelele serice mult mai ridicate și mai durabile [45], [48]. Aceste nivele pot să atingă cu ușurință 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ după administrarea orală a unei doze de 10 mg/kg, iar după douăsprezece ore se mai pot găsi în aer cantități dozabile de antibiotic [46].

Rifampicina este bactericidă în concentrații puțin superioare concentrațiilor minime inhibitoare. Acestea se situează la valorile aproximative următoare exprimate în $\mu\text{g}/\text{ml}$ pentru diferitele specii de germeni. Pentru cocii gram-pozitivi: *Diplococcus pneumoniae* 0,01, *Staphylococcus faecalis* 0,01—1; pentru cocii gram-negativi: *Neisseria catarrhalis* 0,001, *N. gonorrhoeae* 0,02; pentru bacterii gram-pozitive: *Bacillus anthracis* 0,01, *Clostridium perfringens* 0,002; Micobacterii: *Mycobacterium tuberculosis* 0,005—2, Micobacterii atipice 0,1—4; bacterii gram-negative: *Aerobacter aerogenes* 5—20, *Brucella* sp. 1—2, *Escherichia coli* 1—100, *Haemophilus influenzae* 0,02, *Klebsiella pneumoniae* 5—10. *Proteus* sp. 1—10, *Salmonella* sp. 5—10, *Shigella* sp. 5—10, [47].

În doza de 450 la 900 mg rifampicina produce două nivele sanguine de peste 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ și nivele tisulare în peretele intestinal (mucoasa rectală) de peste 32, chiar peste 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$, valori ce persistă de la șase la opt ore după administrare [54].

Acțiunea terapeutică experimentală a rifampicinei pe animale infectate cu streptococ, stafilococ, pneumococ, colibacili, *Salmonella typhi* murium, *Klebsiella* și *Pseudomonas aeruginosa*, este superioară aceleia obținută cu alte antibiotice ca, ampicilina, cefalosporina, novobiocina, penicilina, tetraciclina, streptomycină etc.

Activitatea antibacteriană privind germenii chimiorezistenți este dintre cele mai importante și considerate atît de eficace încît rifampicina cu valoare antituberculoasă, foarte apropiată de aceea a hidrazidei izonicotinice, contează ca un tuberculostatic din cele mai eficiente. Într-adevăr, în terapia neasociată volumul de debacilizare este foarte rapid, iar rezultatele sînt asemănătoare cu acelea obținute în tratamentul

asociat al cazurilor recente, și nu cronice, avînd la bază tratamentul cu HIN.

Sînt demne de reținut rezultatele excelente obținute asupra șoarecilor inoculați cu bacil tuberculos și tratați cu rifampicină, după a 14-a zi de la inoculare, obținîndu-se, în cursul aplicării monoterapiei, sterilizarea totală a plămînilor și splinei, la majoritatea animalelor în experiență, după trei luni de tratament, rezultat nemaîntîlnit în urma tratamentului monoterapic; la animalele pozitive s-au găsit populații bacilare puțin numeroase, dar rezistente la doze ridicate de rifampicină. Rezultatele excelente menționate se datoresc nu numai acțiunii bactericide puternice a medicamentului, dar și rarității mutanților rezistenți, sensibili la rifampicină [46].

În experiențe tot pe șoareci, însă tratați cu rifampicină și HIN în doze convenabile, după 4 luni de tratament s-a obținut sterilizarea totală a plămînilor și splinei animalelor în experiență [46].

Am reprodus aceste exemple extrem de convingătoare pentru a scoate în evidență valoarea deosebită a acestui excelent medicament antituberculos.

Mult mai eficiente și mai sigure sînt rezultatele terapiei asociate cu etambutol, izoxil, kanamicină etc. valabilă la cazuri cronice sau hiper-cronice de tuberculoză cavitara, cu bolnavi eliminînd în cantitate masivă germeni chimiorezistenți. Rezultate bune se obțin în decurs de șase la douăsprezece luni, cu negativizarea secrețiilor bolnavului după două, trei luni, ceea ce arată o viteză de debacilizare foarte rapidă și cu rezultate finale pozitive în peste 65% din cazuri. În aceste condiții, rifampicina poate fi considerată ca un important mijloc terapeutic preventiv de asanare a focarelor cronice și hiper-cronice, împiedicînd astfel contaminarea cu germeni chimiorezistenți. Activitatea de protecție a rifampicinei este superioară celei obținute cu hidrazida izonicotinică, ceea ce oferă posibilitatea de limitare a infecțiilor determinate de bacilul Koch.

Acțiunea antibacteriană a rifampicinei este cu atît mai valoroasă cu cît acțiunile secundare sînt rare, iar accidentele de neuro, oto, nefro și hepatotoxicitate, frecvente la unele antibiotice, nu se întîlnesc în terapia cu acest antibiotic. Se semnalează uneori tulburări minore digestive sau alergice benigne, dar accidente mai grave sînt extrem de rare.

Indicațiile majore ale rifampicinei se referă mai cu seamă la combaterea tuberculozei în asociație cu alte medicamente tuberculostatice. De asemenea, în lupta contra infecțiilor locale sau generale, cu germeni grampozitivi, inclusiv cu stafilococi producători de β -lactamază. În infecțiile căilor biliare și urinare cu germeni gramnegativi, antibioticul este foarte activ. Rezultate mulțumitoare s-au obținut cu purtători de *Shigella* sp. cu un tratament „minut” adică doze mari de rifampicină de circa 1200 mg administrate în decurs de 15 la 30 minute [54].

În afară de faptul că administrarea parenterală nu este posibilă din cauza unei foarte reduse solubilități a antibioticului, caracter comun cu pristinamicina și acidul nalidixic, în cazul tratamentului infecțiilor pulmonare acute și din cauza eficienței sale considerabile, rifampicina poate uneori determina mascarea unei infecții tuberculoase existente.

În plus s-a constatat, la o serie de bolnavi în tratament dublu cu anticoagulante și rifampicină, că fenomenul de anticoagulare a fost influențat la toți bolnavii în experiență, astfel încât doza de anticoagulant a trebuit să fie mărită. Ca o consecință se recomandă ca în timpul tratamentului cu rifampicină să se controleze zilnic timpul de coagulare.

De asemenea, se semnalează un caz de trombocitopenie gravă survenită în cursul administrării și readministrării de rifampicină.

În urma influențării organogenezei la animale, utilizarea rifampicinei în primele trei luni de sarcină este contraindicată și de asemenea, trebuie să se excludă existența unei sarcini înainte de începerea unui tratament cu rifampicină (Raportul Comisiei medicale R.F.C. 1970).

Se semnalează că în cursul unui tratament antituberculos efectuat asupra unei serii de bolnavi, circa 24% au prezentat fenomene de icter, iar o parte dintre aceștia au avut un sfârșit fatal.

Rifampicina produce selecționarea rapidă a mutantilor bacterieni foarte rezistenți (M. Balș 1969) [54].

Se elimină în majoritate prin urină, iar o altă parte se metabolizează în derivați ai antibioticului, între care menționăm în special desacetilrifampicina, prezentă în cantități mai mari în unele cazuri patologice de ciroză tuberculoasă, dar înzestrată cu o activitate notorie, alți metaboliți fiind inactivi.

Adminstrarea de rifampicină la adult este de 600 mg, iar în cazuri severe de 900—1200 mg; în gonoree este suficientă o doză mică de 900 mg. În celelalte cazuri cantitatea prescrisă se administrează în două rînduri.

La copii se administrează 20 mg/kg corp.

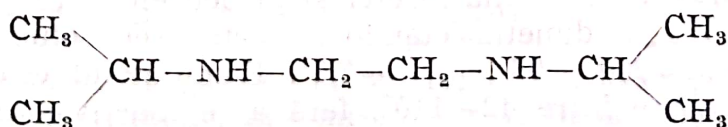
În combaterea tuberculozei se recomandă o doză zilnică, de 600 mg luată o dată, pe stomacul gol, pentru a facilita absorbția; se preferă totuși terapia asociată.

Rifampicina nu se recomandă în cazuri de icter, de sarcină în primele trei luni; este proscrisă alcoolicii cu ciroză, declarată sau nu, și cînd se va administra totuși, se vor limita numărul și dozele altor medicamente asociate. Nu se va administra pacienților manifestînd sensibilitate la acest antibiotic.

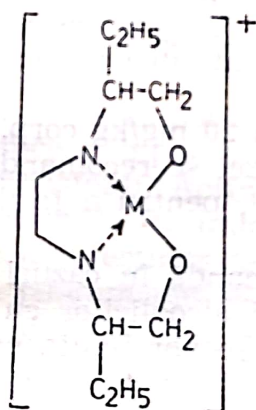
Rifampicina se condiționează în capsule de 150 și 300 mg. Industria noastră de medicamente condiționează antibioticul prezentîndu-l în capsule conținînd 150 mg de rifampicină.

2.3.1.2. Medicamente cu acțiune antituberculoasă de categoria II-a.

Succesele deosebite înregistrate în chimioterapia agenților antituberculoși, amintind în permanență HIN, streptomycină și alte substanțe active, au dat un mare impuls cercetării științifice în acest domeniu, în care încă milioane de oameni sufereau de această boală. Printre numeroasele studii întreprinse [122] s-a găsit o etilendiamină substituită,



mai precis N,N'-diizopropiletilendiamina era posesoare a unei remarcabile activități antimicobacteriene atât in vitro cât și in vivo, activitate egală prin administrare orală sau parenterală și de intensitate și toxicitate foarte apropiate de proprietățile similare prezentate de streptomycină. Era un punct de plecare foarte avantajos pentru evoluția ulterioară a cercetărilor din această serie de produși, în urma cărora s-a mai putut ajunge la concluzia importantă după care, o moleculă putea să fie înzestrată cu activitate puternică, dacă satisfăcea următoarelor două condiții: atomii de azot ai etilendiaminei să fie substituiți cu grupări alchil mici, cu trei la cinci atomi de carbon și în mod obligatoriu acestea să fie grefate pe atomul de carbon vecin cu cel de azot. Studiile au mai arătat că orice schimbări în moleculă, care nu respectau aceste condiții, conduceau la obținerea de produși foarte slab activi sau fără activitate, ceea ce a dus la concluzia generală după care prezența în moleculă a celor doi centri bazici ai diaminei sînt esențiali pentru existența activității. Pe de altă parte, prin binecunoscuta tendință a diaminelor de acest tip de a forma chelați, complexînd, în cazul de față, în special metalele din componența minerală a unor enzime. s-a căutat să se explice acțiunea lor antituberculoasă în care prezența atomilor de oxigen, foarte apropiați de atomul de carbon terminal al N-alchil substituenților, facilitează structura chelaților, care sub formă ionică corespund formulei:



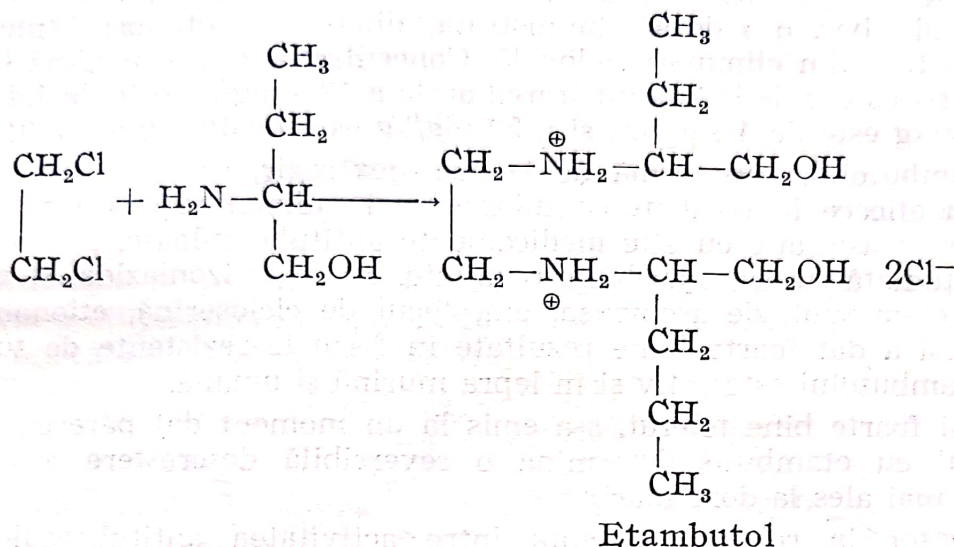
Aceste structuri formează chelați mai stabili și mai competitivi, pentru fracțiunile metalice existente în țesuturi decât alte substanțe chela-toare prezente în celulă.

Toate aceste date teoretice au condus la sinteza unor hidroxi-alchil-diamine, dintre care cel mai important reprezentant este etambutolul.

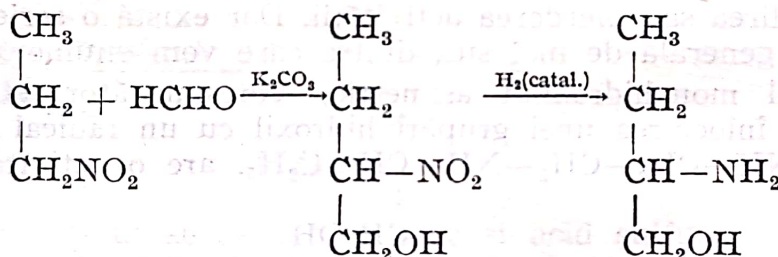
2.3.1.2.1. *Etambutol* (D.C.I.; D.R.), *Myambutol*, (+)-2,2'-(etilendi-imino) di-1-butanol, pulbere albă, higroscopică, inodoră, amară, folosită sub formă de clorhidrat, ușor solubilă în apă, în jur de 0,5 g/ml la 25° și în dimetilsulfoxid, insolubilă în eter și în benzen, puțin solubilă în alcool, greu solubilă în dimetilacetamidă, foarte greu solubilă în acetonă și cloroform, P.t.=200—203°, $[\alpha] +7,5^\circ$. Etambutolul este termostabil, rezistînd la încălzire între 42—110°, fără a se inactiva; la temperatura

camerii rezistă peste cinci ani, iar soluțiile se mențin între 23 și 42°, fără a se deteriora.

Se obține prin tratarea dicloretanului cu 2-aminobutanol [18], [19]:



2-Aminobutanolul se poate prepara conform schemei:



Molecula etambutolului conține doi atomi de carbon asimetrici și dintre izomerii optici, izomerul dextrogir este cel mai activ, mult mai activ decât cel levogir. Racemicul posedă numai jumătate din activitatea celui dextrogir și, în plus, este destul de toxic; izomerul mezo este inferior ca activitate celui dextrogir, de douăsprezece ori.

Concentrația minimă inhibitorie in vitro asupra bacilului Koch este de 1—2 μg/ml în mediu lichid, și 1—4 μg/ml în mediu solid. Activitatea acestui medicament este inhibată de prezența poliaminelor de tip spermină, cadaverină etc. Este un bacteriostatic și bactericid, concentrațiile bactericide fiind de 6—30 de ori superioare valorii concentrației minime inhibitorii. Dezvoltarea rezistenței bacilului Koch față de etambutol este lentă, în jur de 25%, după o perioadă de 3—5 luni. Resorbția acestui medicament este bună în proporție de 80%, restul fiind eliminat. Combinarea etambutolului cu proteinele serice este redusă, în proporție de circa 10%. Difuzează în corp cu mare ușurință; astfel, în lichidul cerebrospinal patologic (meningita tuberculoasă) concentrația atinge 25—40% din cea serică; de asemenea, se găsește în țesuturi în concentrații terapeutice, acumulându-se în eritrocite, în concentrații de două până la opt ori mai

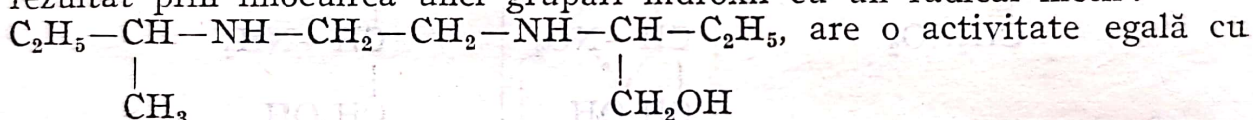
mari, decît în plasmă. Se metabolizează sub formă de aldehydă, care trece ușor în diacidul corespunzător, apoi ca ester glucuronic al acidului 2,2'-(etilendiamino)-dibutiric. Metabolizarea etambutolului este laborioasă: deoarece se recuperează din urină și fecale, după 144 ore, 79—94% de etambutol liber, din doza administrată; din urină sub formă metabolizată, 7—15% din eliminarea globală. Concentrația serică maximă la două pînă la patru ore de la administrarea orală a 12,5 mg/kg este de 1,4 μg/ml; a 25 mg/kg este de 4,4 μg/ml și a 50 mg/kg este de 10 μg/ml [120].

Etambutolul, sub formă de izomer dextrogir, se recomandă ca un remediu eficace în combaterea tuberculozei pulmonare acute și cronice, mai ales în asociație cu alte medicamente antituberculoase. În acest sens a fost studiată cu cele mai bune rezultate, asociația izoniazidă, streptomycină și etambutol; de asemenea, amestecul de cicloserină, etionamidă și etambutol a dat foarte bune rezultate în formele rezistente de tuberculoză. Etambutolul este activ și în lepra murină și umană.

Deși foarte bine tolerat, s-a emis la un moment dat părerea că tratamentul cu etambutol determină o reversibilă descreștere a acuității vizuale, mai ales la doze mari.

Privitor la relația existentă între activitatea antituberculoasă și structura chimică, ca și în cazul diaminei de bază, N,N'-diizopropiletilediamina, orice transformare sau înlocuire în molecula etambutolului conduce la stabilirea sau pierderea activității. Dar există o serie de excepții de la regula generală de mai sus, dintre care vom enumera cîteva:

Compusul monohidroxilat asimetric, corespunzător etambutolului, rezultat prin înlocuirea unei grupări hidroxil cu un radical metil:



are o activitate egală cu etambutolului, dar cu o toxicitate superioară. Substituții adiționale cu grupări alchil omoloage (izopropil, t. butil etc.) provoacă pierderea activității.

Înlocuirea grupărilor hidroxil alcoolice cu grupările OCH_3 , OC_2H_5 , ca și derivații corespunzători au aceeași activitate ca și etambutolul, datorită in vivo, unei rapide dezalchilări. Alte înlocuiri ($-\text{C}_6\text{H}_5$, o piridil, $-\text{NH}_2$ etc.) ale hidroxilului alcoolic determină pierderea activității.

Gruparea $-\text{NCH}_3$, mono și diderivații respectivi ai diaminei de bază și ai etambutolului, ca și N,N', O,O'-tetrametil derivații sînt activi, dar tot printr-un mecanism de dezalchilare.

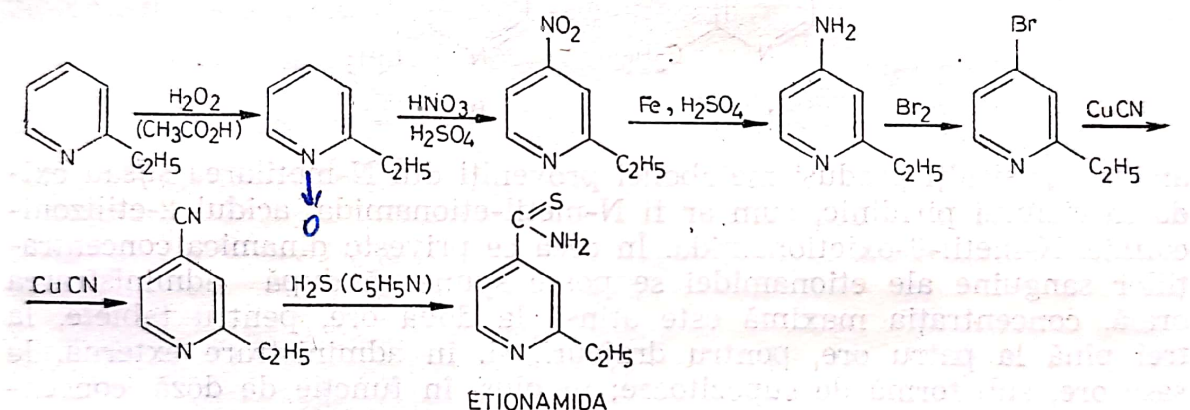
Etambutolul se condiționează în comprimate a 250 mg de sare clorhidrică și se administrează oral, foarte rar în monoterapie, de cele mai multe ori în terapie asociată.

Bolnavilor deja tratați și deveniți rezistenți la unele tuberculostatice, etambutolul, în terapia asociată, se administrează zilnic 0,025 g/kg corp, într-o singură priză, timp de 60 de zile, perioadă după care doza se reduce la 0,015 g/kg corp/zi. Bolnavii care nu au mai primit vreun tratament vor lua cîte 0,015 g/kilocorp/zi.

2.3.1.2.2. *Etionamida* (D.C.I.), *Nizotin* (D.C.), *Amidazin*, *Trecator*, α -etilizonicotintioamida, pulvere cristalină de culoare gălbuie, P.t.: 164—166°, foarte puțin solubilă în apă, eter etilic, puțin solubilă în metanol, etanol, propilenglicol, solubilă în acetonă la fierbere și în dicloretan, ușor solubilă în piridină. Numeroase cercetări avînd nicotinamida ca produs de bază, au condus la prepararea tioizonicotinamidei [24] și a unor derivați dintre care cel mai valoros ca tuberculostatic foarte activ, s-a dovedit a fi etionamida [25], [26], [27].

Soluțiile de etionamidă la pH slab acid (4—7) sau alcalin (—10) sînt stabile timp de 24 de ore, descompunîndu-se repede în mediu puternic acid.

Etionamida se prepară plecînd de la α -etilpiridină, care se oxidează la N-oxid- α -etilpiridină cu apă oxigenată în mediu de acid acetic, după care se nitrează cu amestec sulfonitric;

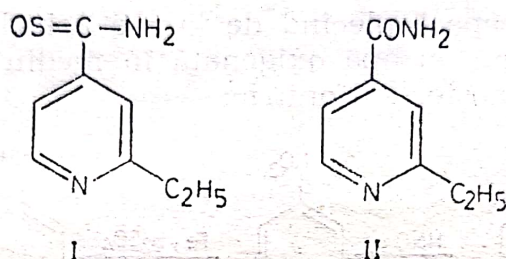


nitroderivatul obținut se reduce cu fier și acid sulfuric (Clemmensen) transformîndu-se în aminoderivatul corespunzător, care, în prezența bromului, formează bromderivatul; acesta printr-o reacție Sandmayer trece în nitritul respectiv, care, fixînd elementele hidrogenului sulfurat, conduce la etionamidă.

Agent antituberculos de valoare, etionamida are o zecime din activitatea izoniazidei, fiind mai puțin toxică (1/5 din toxicitatea HIN). Concentrația minimă inhibitorie in vitro, în mediu lichid este de 0,3—3 $\mu\text{g/ml}$; pH-ul optim de activitate, in vitro, este 6; aceasta scade de 3—5 ori la pH 7—8. De asemenea, substanțele oxidante (H_2O_2 sau KMnO_4) mai ales în mediu acid, inactivează etionamida, ca și ionii de Ag și de Hg. Acțiunea etionamidei asupra bacilului tuberculos este bactericidă și bacteriostatică; devine bactericidă la concentrații de 5—10 ori mai mari decît valoarea concentrației minime inhibitorii. Este unul din puținele medicamente care previne, tocmai prin acțiunea sa bactericidă la doze mari, dezvoltarea rezistenței bacililor. Mai are avantajul că acționează asupra acestora atît intra- cît și extracelular. Prezintă rezistență încrucișată cu tiocetazona și posibil cu tiocarlidul. Astfel, pacienții cu tulpini rezistente la tiacetazonă sînt, în proporție de 75%, rezistenți și la etionamidă, dar sînt și cazuri în care tulpini rezistente la etionamidă sînt

sensibile la tiacetazonă, și invers. În circulația sanguină se leagă de proteinele serice în proporție de 10—30%.

Etionamida este ușor difuzibilă în organism, în lichidul cefalorahidian normal, găsindu-se în proporție de 30—60%, în cel patologic (meningită tuberculoasă), peste 50% din concentrațiile serice. Fiind foarte penetrabilă, pătrunde în laptele matern. În țesutul pulmonar sănătos se găsește până la 96,5% din concentrațiile serice, iar în cel tuberculos între 80 și 90%; de asemenea, concentrații active ajung în țesutul fibros și cazeos [121]. Este un medicament care se metabolizează destul de energic în organism, metabolitul principal fiind sulfoxid-etionamida (I), la fel de activ ca și etionamida; ca metaboliți inactivi cităm etilpiridin-carboxi-



amida (II) și alți produși metabolici proveniți din N-metilarea și/sau oxidarea ciclului piridinic, cum ar fi N-metil-etionamida, acidul 2-etilizonicotinic, N-metil-6-oxietionamida. În ceea ce privește dinamica concentrațiilor sanguine ale etionamidei se poate spune că după administrarea orală, concentrația maximă este atinsă la două ore, pentru tablete, la trei până la patru ore, pentru drajeuri, și, în administrare externă, la șase ore, sub formă de supozitoare; în plus, în funcție de doză, concentrațiile maxime variază în felul următor:

oral	0,250 g	1—3 μg/ml
	0,5 g	3—6 μg/ml
	1,0 g	5—8 μg/ml
rectal	0,5 g	2—4 μg/ml

perfuzii i.v. de 6—8 ore, 0,5 g, 5—10 μg/ml [121].

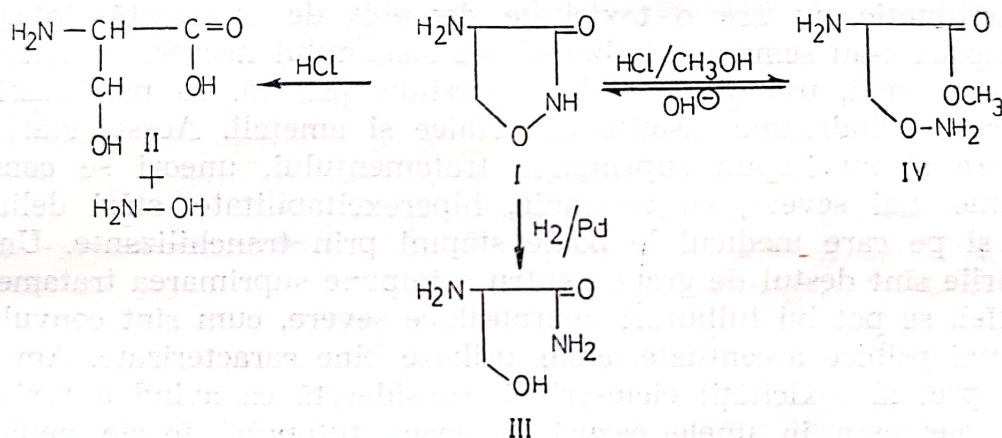
Se recomandă în toate formele de tuberculoză rezistente la medicamentele uzuale; în special, este eficace în meningita tuberculoasă din cauza rapidei sale difuzibilități, ca și în alte localizări tuberculoase.

Se condiționează în drajeuri enterosolubile a 250 mg și în supozitoare a 500 mg și a 50 mg.

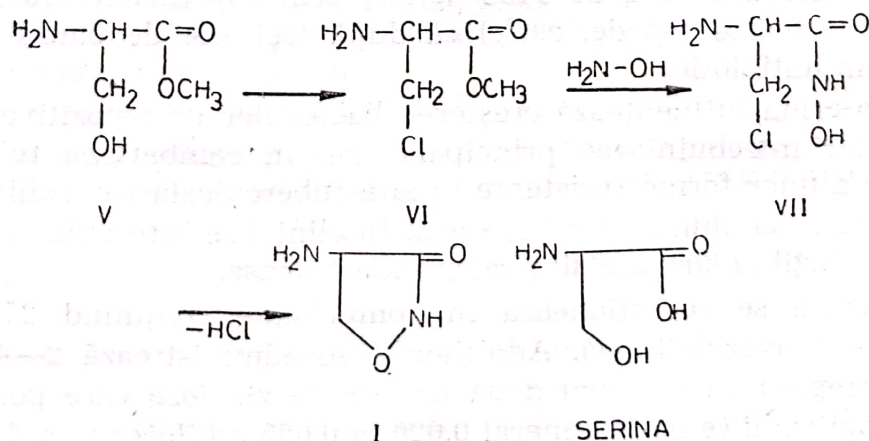
La adulți și copiii peste zece ani, se administrează 3—4 drajeuri în 24 ore; copiilor până la zece ani 0,020—0,025 g/kg corp/zi, în două prize, în primele șapte până la zece zile de tratament se administrează numai jumătate din doza uzuală pentru o zi. Se aplică în general un tratament asociat. Supozitoarele se administrează la adulți: trei pe zi (1,5 g); la copii până la patru ani 30 mg/kg corp/zi, de la patru la opt ani, 25 mg/kg corp/zi, de la 8—12 ani 20 mg/kg corp/zi.

2.3.1.2.3. *Cicloserina (D.C.I.), Tebemicina (D.R.), D-4-amino-3-izoxazolidinona*, antibiotic izolat în anul 1955 în mai multe laboratoare din S.U.A.

[112], [113], [114] din mai multe specii de *Streptomyces*, ca *S. orchidaceus*, *S. garyphalus* și *S. lavendulae*; lichidul de cultură purificat prin filtrare se trece prin coloane conținând rășini anionice fixând cicloserina, care se deplasează cu ajutorul acizilor diluați. Eluatul se concentrează iar antibioticul se purifică prin recristalizări din alcool izopropilic la pH 6 sau prin formarea sării de argint, a cărei analiză a indicat formula globală a D-cicloserinei: $C_3H_5O_2N_2$. Este un produs amfoter, incolor, cristalizat, P.t. 154—156°, $[\alpha]_D^{23} + 116^\circ$ ($c = 1,17$), solubil în apă, soluțiile cicloserinei sînt mai stabile la pH 8—10, decît la pH-urile neutre sau acide. Se inactivează în mediul de cultură în proporție de 40—90%. Prin conservare mai îndelungată, cicloserina se descompune în hidroxilamină și D-serina (II), reacție accelerată prin hidroliza acidă. Supusă hidrogenării catalitice (Pd), cicloserina formează D-serinamida (III). Prin metanoliză se obține esterul metilic al β -aminox-D-alaninei (IV), care în prezența alcaliilor formează compusul inițial. Pe baza acestor reacții și a proprietăților fizice a fost stabilită formula de structură:



Structura acestui antibiotic fiind simplă, a fost repede confirmată prin sinteză, prin mai multe metode. Cea mai comodă pornește de la esterul metilic al serinei (V); cu ajutorul unui agent de clorurare, se înlocuiește hidroxilul cu un atom de clor (VI), apoi prin hidroxilamină se obține acidul hidroxamic corespunzător (VII) și acesta, prin ciclizare, în urma eliminării acidului clorhidric, formează cicloserina (I):



Concentrația minimă inhibitorie in vitro, față de bacilul tuberculos variază de la 1 la 25 $\mu\text{g/ml}$, în mediu lichid. In vitro, cicloserina are o acțiune bacteriostatică și bactericidă; devine bactericidă la concentrații puțin superioare concentrației minime inhibitorie. Rezistența bacilului se dezvoltă uneori lent, în jur de 20—50% după șase luni, alteori mult mai repede. Administrarea acestui antibiotic se soldează cu o resorbție completă și, introdus în torentul sanguin, nu are proprietatea de a se lega de proteinele serice. Fiind o substanță cu o greutate moleculară mică, 102, este ușor difuzibilă, pătrunzând în spațiul extravascular și realizând în numeroase țesuturi concentrații între 50 și 100% din cele serice. Cicloserina se elimină prin urină, în timp de 24 de ore, circa 60—70% din cantitatea administrată. Antibioticul inhibă, in vitro, speciile de bacil tuberculos bovin și aviar, dar la concentrații mai mari, și atacă bacili rezistenți la streptomycină și izoniazidă. In vivo, cicloserina este mult mai eficace în tuberculoza umană decât în cea a animalelor. Deși acest antibiotic nu are o toxicitate deosebit de exagerată, totuși în unele cazuri s-au semnalat tulburări ale sistemului nervos, caracterizate prin somnolență, ușoară stare de depresiune psihică, cu modificări ale caracterului, sindroame însoțite de cefalee și amețeli. Aceste stări sînt trecătoare și nu impun suprimarea tratamentului, uneori se constată sindroame mai severe, cu insomnie, hiperexcitabilitate, stări delirante ușoare și pe care medicul le poate stăpîni prin tranchilizante. Uneori, tulburările sînt destul de grave pentru a impune suprimarea tratamentului; astfel, se pot ivi tulburări neuropsihice severe, cum sînt convulsiile, depresiuni psihice accentuate, chiar psihoze bine caracterizate. Am citat acest aspect al toxicității cicloserinei, considerată ca avînd o toxicitate redusă, dar care în unele cazuri provoacă tulburări foarte neplăcute pentru bolnav.

Absorbția cicloserinei nu este numai ușoară, dar și foarte rapidă; astfel, după doze zilnice de două grame, administrate în patru fracțiuni, timp de trei zile, concentrația antibioticului în sînge atinge 10 la 43 $\mu\text{g/ml}$, iar după trei grame în 24 de ore, concentrația sanguină este de 56,4 $\mu\text{g/ml}$, concentrația urinară fiind de 1138 $\mu\text{g/ml}$; prin suprimarea tratamentului aceasta scade foarte repede, astfel că după trei zile de pauză se găsesc 50 $\mu\text{g/ml}$ din antibiotic.

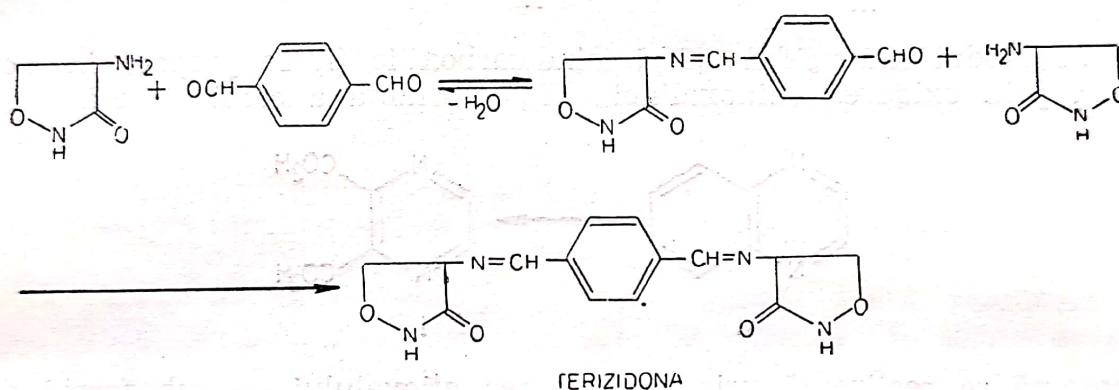
D-cicloserina influențează creșterea bacteriilor grampozitive și gram-negative, dar întrebuintarea principală este în combaterea tuberculozei și mai ales a unor forme rezistente la alte tuberculostatice. Inhibă creșterea microorganismului. *Escherichia coli*. În clinici se întrebuintează în tratamentul infecțiilor urinare și a celor tuberculoase.

Cicloserina se condiționează în comprimate conținînd 250 mg de D-4-amino-3-izoxazolidinonă. Adulților li se administrează 2—4 comprimate/zi, începînd cu una sau două tablete pe zi, doză care poate crește ulterior; copiilor li se dă în general 0,020 la 0,025 g/kilocorp, în două prize.

2.3.1.2.4. *Terizidona (D.C.I.), Urovalidina 1',4'-bis-D-(3-oxoisoxazolidiniliminometil) benzen*, $C_{14}H_{14}O_4N_4$, substanță microcristalină practic insolubilă în apă și în diferiți alcooli, puțin solubilă în acetonă, solubilă în dimetilformamidă și în dimetilsulfoxid, $[\alpha]_D^{20} + 189^\circ$ (50% apă la pH 9), sarea de sodiu, $[\alpha]_D^{20} + 225^\circ$ (50% apă la pH 9). Terizidona nu are P.t. precis, deoarece se descompune în jur de 200° .

Din cauza lipsei de stabilitate a cicloserinei, a cărei moleculă se degradează destul de repede pierzându-și activitatea antibiotică, s-au făcut încercări de a obține derivați mai stabili și una dintre direcțiile de cercetare luate în considerare a fost condensarea cicloserinei cu aldehide aromatice, formându-se baze Schiff.

Terizidona se obține condensând în metanol la reflux doi moli de D-cicloserină cu un mol de aldehydă tereftalică:



Terizidona are aceleași indicații ca și cicloserina cu deosebirea că este mai puțin toxică. Astfel, în tuberculoza pulmonară dă rezultate bune atât în monoterapie, dar mai ales în terapie asociată cu streptomycină, cu hidrazida izonicotinică, kanamicina etc. De asemenea, avînd o stabilitate mult superioară cicloserinei, terizidona oferă posibilitatea de a obține concentrații sanguine ridicate și de durată.

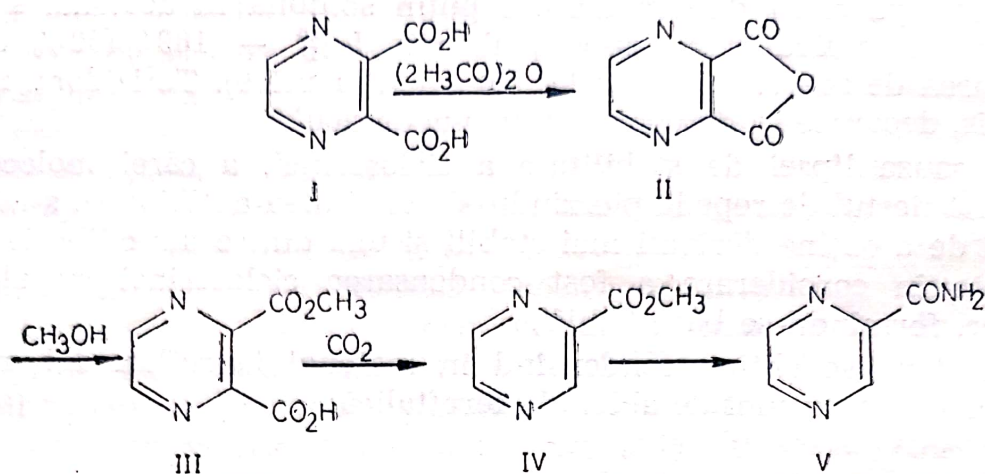
Se administrează în doze de 1 g pe zi în tratamente ce pot dura trei și chiar șase luni și se condiționează în capsule sau comprimate conținînd 250 mg de terizidonă.

Kanamicina, vezi cap. 2.2.2.2.1.

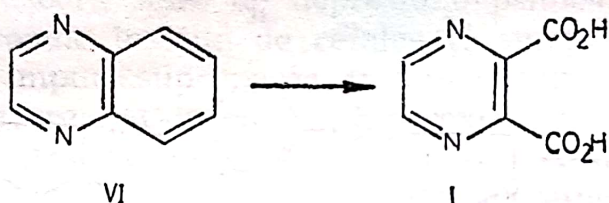
2.3.1.2.5. *Pirazinamida (D.C.I.), Aldinamida, Eprazina, este amida acidului pirazin-2-carboxilic*, substanță albă, cristalizată, P.t. $189-191^\circ$, solubilă în apă, în metanol, mai puțin în alcool absolut, izopropanol etc. A fost preparată în anul 1952, în mod independent de mai multe colective.

Pirazinamida se obține tratînd acidul 2,3-pirazindicarboxilic (I) cu anhidridă acetică, cînd se obține anhidrida respectivă (II); aceasta se transformă în esterul monometilic (III) corespunzător, care, prin de-

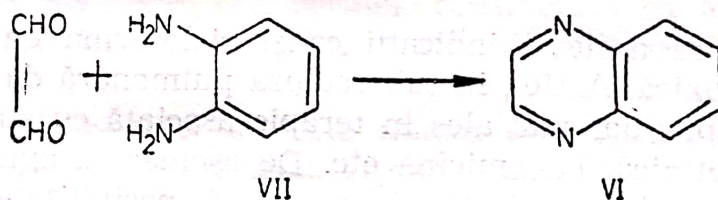
carboxilare, furnizează esterul metilic al acidului pirazindicarboxilic (IV), apoi cu amoniac trece ușor în pirazinamida (V):



La rîndul său acidul 2,3-pirazindicarboxilic (I) se prepară în mod clasic, prin oxidarea chinoxalinei (VI), substanță a cărei sinteză bine-



cunoscută se realizează prin condensarea glioxalului — sub formă de



combinație bisulfitică — cu orto-fenilendiamina (VII).

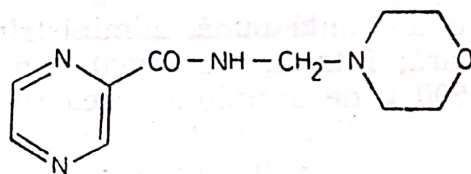
Concentrația minimă inhibitorie in vitro, în mediu de cultură lichid, este de 50—500 $\mu\text{g/ml}$. Activitatea produsului se desfășoară după un mecanism bacteriostatic și este dependentă de pH-ul mediului, mai favorabil fiind un pH din zona acidă, cuprins între 4,5 și 5,5. Ritmul dezvoltării rezistenței bacilului tuberculos în prezența pirazinamidei este rapid, fiind de 100% după 6—8 săptămîni. Resorbția medicamentului este completă după administrarea orală, iar în contact cu proteinele serice realizează legături în proporție de 50% din cantitatea aflată în sînge. Difuzibilitatea produsului este acceptabilă, pătrunzînd în celule, acționînd mai ales asupra bacililor intracelulari, și în lichidul cefalorahidian, în proporție de 50% din concentrațiile serice. Pirazinamida este energic metabolizată în organism și eliminată prin urină; astfel, după administrarea orală a 1,5 g de medicament, după 24 de ore, se recuperează

circa 2—4% pirazinamidă ca atare și 30—40% ca acid pirazinmonocarboxilic. Concentrațiile sanguine cresc în funcție de doza administrată; astfel, concentrația sanguină maximă, la 1—3 ore de la administrarea a 1,5 g de pirazinamidă este de circa 33—35 $\mu\text{g/ml}$, iar la doza dublă este de 59—86 $\mu\text{g/ml}$ [121]. În legătură cu relația structură chimică-activitate farmacodinamică s-au încercat extrem de numeroase intervenții în molecula pirazinamidei, dar marea lor majoritate s-au soldat cu rezultate negative, în afară de derivatul acetilat al produsului de bază, N-acetilpirazinamida, care după toate probabilitățile își datorește activitatea sa desacetilării și transformării în organism în pirazinamidă. Acest medicament inhibă ca atare bacilul tuberculos, dar rezultatele clinice cele mai bune s-au obținut în asociație cu HIN. Un dezavantaj al pirazinamidei îl constituie faptul că s-au constatat unele leziuni hepatice, ceea ce obligă la o atentă supraveghere a pacienților în timpul tratamentului, fapt pentru care, entuziasmul inițial al specialiștilor, în fața rezultatelor clinice foarte bune, obținute cu acest produs, au scăzut simțitor.

Pirazinamida se recomandă în cazuri dificile de tuberculoză cronică, rezistentă la majoritatea medicamentelor ca și în tratamentul chirurgical pre și postoperator al tuberculozei pulmonare, rezistență față de medicația curentă.

Pirazinamida se condiționează în comprimate a 0,5 g, administrându-se, la începutul tratamentului, câte două comprimate pe zi, mărin-doza zilnică la 3×2 comprimate, adică la 3 g.

2.3.1.2.6. *Morfazinamida (D.C.I.) Morinamida (D.C.), Piazolina, N-(morfolinmetil)-pirazincarboxamida*. Este un derivat de pirazină, care

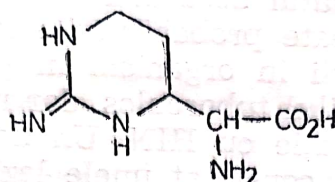


se întrebuințează sub formă de clorhidrat. Are o activitate similară cu a pirazinamidei, însă o toxicitate mai redusă; activitatea sa se bănuiește că se datorește transformării sale „in vivo” în pirazinamidă, fapt ce trebuie încă confirmat. [115], [116], [117].

Morinamida se condiționează sub formă de comprimate a 0,500 g, conținând clorhidrat de morfazinamidă. Se administrează 2—3 g zilnic, după-mese, la intervale egale. De regulă se aplică în terapia asociată.

2.3.1.2.7. *Capreomicina (D.C.I.)* este un antibiotic polipeptidic, format în urma fermentației microorganismului *Streptomyces capreolus* [35]. Antibioticul este ușor absorbit de cărbune și rășini schimbătoare de ioni, iar aplicarea succesivă a acestor agenți poate fi utilizată pentru izolarea capreomicinei din filtratul masei de fermentație. Amestecul brut de capreomicină este constituit din doi componenți capreomicina I și II, în proporție de 80—90% capreomicină I și respectiv 10—20% capreomicină II. Acești componenți pot fi separați pe rășină DOWEX 50, de tip H^+ , apoi prin eluție, cu o soluție de sulfat de trietilamină 3—4% la pH 10.

Capreomicina I conține patru grupe bazice cu valorile pKa de 6,4; 7,9; 9,4 și 12,8. Analiza cromatografică a capreomicinei I, hidrolizată în mediu acid (sol-6N de HCl) timp de 20 de ore, permite identificarea a cinci aminoacizi ce reacționează pozitiv la ninhidrină. Acești aminoacizi sînt alanina și serina, identificați pe cale cromatografică, apoi acidul α , β -diaminopropionic, β -lizina și un aminoacid necunoscut, α -(2-imino-hexahidro-4-pirimidil) glicina:



Acești din urmă trei acizi au următoarele valori ale pKa-ului: 3; 7,6 și 13,8; ultima valoare, de 13,8, sugerează prezența unui grup guanidinic, foarte probabil substituit. Capreomicina II conține aceiași aminoacizi ca și capreomicina I, cu excepția β -lizinei. Capreomicina I are $[\alpha_D] -29^\circ$, iar capreomicina II, $[\alpha_D] +2,5^\circ$ ($c = 1$, apa) [35].

Capreomicina se prezintă ca o pulvere cristalină, albă, solubilă în apă, iar activitatea sa antibacteriană este limitată la *Mycobacterium tuberculosis*, a cărui creștere o inhibă, fiind astfel un tuberculostatic, făcînd parte din categoria II-a, după clasificarea lui Anastasatu și colab. [20]. Este activă in vitro și in vivo față de germenii rezistenți la streptomycină. Capreomicina este eliminată prin urină, ca atare, nemetabolizată și deci activă.

Capreomicina are o toleranță bună, administrîndu-se zilnic cîte 1 g în injecție intramusculară; într-un tratament continuu se poate administra în total 300 la 600 g de antibiotic, ceea ce demonstrează o toleranță bună.

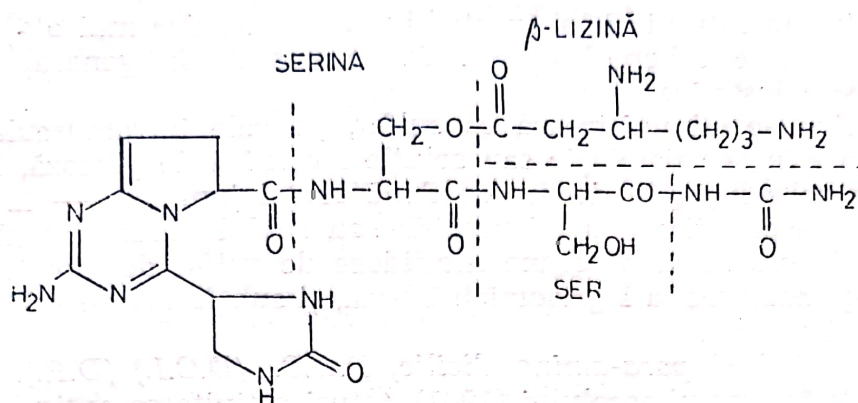
Reacțiile secundare afectează rinichiul și aparatul auditiv, sînt deci nefrotoxice și ototoxice; acest pericol impune o supraveghere continuă în tratamentul cu capreomicină.

Antibioticul se bucură de o bună activitate în combaterea tuberculozei și dă bune rezultate mai ales în terapia combinată, cu medicamente antituberculoase administrate pe cale orală. Se evită asociația cu streptomycină, din cauza pericolului apariției efectelor toxice cumulative.

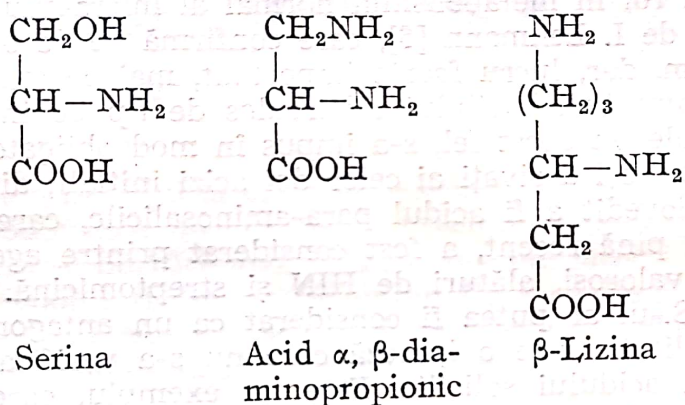
Se condiționează în fiole multidoze a 1,25 g de sulfat de capreomicină, corespunzînd la 1 g de capreomicină bază.

2.3.1.3. Medicamente cu acțiune antituberculoasă de categoria III-a.

2.3.1.3.1. *Viomicina* (D.C.I.), *Celiomicina*, *Florimicina*, antibiotic izolat în anul 1951 din mediile de cultură ale microorganismelor *Streptomyces puniceus*, var. *floridae* și *S. vinaceus* [32], [33], [34]. Compus cristalin, în cristale purpurii, $C_{23}H_{26}O_8N_{12}$, bază puternică al cărui sulfat formează cristale roșii, P.t. = 280° , $[\alpha_D]^{25} -32^\circ$, solubilă în apă, puțin în alcool și eter. Se întrebuintează ca sulfat.



Prin hidroliză acidă, încălzire la 100° în prezența acidului clorhidric, se descompune în amoniac, bioxid de carbon, uree, serină, acid α , β -diaminopropionic, β -lizină și o componentă guanidinică.



Are acțiune asupra bacilului Koch, inferioară însă streptomicii. Nu se absoarbe pe cale digestivă, introdusă însă intramuscular ea atinge concentrația maximă în sânge după 1—2 ore și se menține pînă la opt ore. Difuzează puțin în lichidul cefalorahidian. După 24 de ore este eliminată prin urină, în proporție de 60—90%.

Se întrebuințează în tratamentul tuberculozei în cazurile de rezistență la streptomycină, izoniazidă, și viomicină. Se folosește în asociație cu izoniazida și acidul p-aminosalicilic în doze de 1 g pe zi, utilizarea sa fiind însă limitată de toxicitate. Produce tulburări renale, prin albuminurie și cilindruerie; electrolitice, prin hipocalcemie și hipocalemie; și neurologice, prin surditate. Prezintă rezistență parțială sau completă încrucișată cu kanamicina. La doze mai mici, administrate intramuscular profund, multe din efectele secundare sînt reduse. De asemenea se va evita asocierea cu streptomycină.

Se întrebuințează 3 sau 4 g pe săptămînă, în trei prize (3×1 g) sau în două prize (2×2 g).

Pantotenatul de viomicină prezintă o toleranță locală și generală mai bună și riscurile apariției unor efecte secundare sînt mai reduse. Amestecul de pantotenat și sulfat de viomicină, (Vionactan) este indicat atît la

începutul tratamentului cât și în stadiile avansate, dar mai ales în cazul rezistenței la alte tuberculostatice. Se recomandă în general asocierea cu alte tuberculostatice.

Viomicina se administrează ca sulfat, pe cale intramusculară și în perfuzii lente în ser fiziologic sau soluție izotonică de glucoză, 1 g antibiotic în 500 ml soluție, în decurs de două ore și jumătate — la trei ore. De obicei în același timp cu etionamida sau acidul paraaminosalicilic.

Se condiționează în flacoane multidoze de sulfat de viomicină, cantitate corespunzătoare la 1 g viomicină bază, și sub formă de sulfat și pantotenat de viomicină.

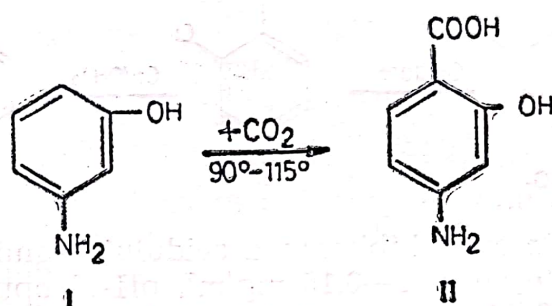
2.3.1.3.2. *Acidul para-aminosalicilic, P.A.S., (D.C.I.) (D.R.)*. Deși cunoscută de la începutul secolului (1901), totuși activitatea antituberculoasă a acestei substanțe nu s-a descoperit decât mult mai târziu. Astfel F. Bernheim [5] studiind metabolismul bacilului tuberculos în prezența acizilor benzoic și salicilic, a observat un consum sporit de oxigen, concomitent cu dezvoltarea bacililor, ceea ce l-a convins că acești acizi ar putea să joace un rol în metabolismul normal al microbului. Ideea aceasta a fost preluată de I. Lehmann [6], care confirmă pe de o parte observația lui Bernheim, dar, lucru foarte important, mai constată o inhibiție a creșterii și a înmulțirii bacilului tuberculos de tip bovin, cu care lucra în cercetările sale. În acest fel, s-a impus în mod obligatoriu necesitatea de a studia numeroși derivați ai celor doi acizi inițiali; dintre aceștia cel mai activ s-a dovedit a fi acidul para-aminosalicilic, care de la studiile lui Lehmann și pînă recent, a fost considerat printre agenții antituberculoși cei mai valoroși, alături de HIN și streptomycină. În ipoteza lui Lehmann, P.A.S.-ul ar putea fi considerat ca un antagonist al acidului salicilic. În realitate, este o ipoteză care nu s-a verificat, deoarece nu inhibă acțiunea acidului salicilic. Este un exemplu, care apare uneori în știință, cînd o ipoteză presupusă logică, nu se confirmă, dar duce la rezultate de valoare. Este cazul P.A.S.-ului.

În prezent, în concepția specialiștilor și în conformitate cu clasificarea tuberculostaticelor făcută de C. Anastasatu, adoptată în această carte, P.A.S.-ul nu este socotit decât ca un tuberculostatic de categoria III-a. Într-adevăr, în timp ce HIN își menține prioritatea ca unul din agenții cei mai activi în combaterea tuberculozei, în scurt timp și prin contribuții recente de mare valoare pentru progresul arsenalului terapeutic din acest domeniu, au apărut alți produși cu acțiuni spectaculare, ne referim îndeosebi la rifampicină, streptomycină etc., — care au înlocuit P.A.S.-ul, așa încît astăzi, acest tuberculostatic are întrebuintări mult mai modeste.

P.A.S.-ul formează o pulvere albă sau alb-gălbuie, oristalizată, P.t. 150—151° (desc.), greu solubilă în apă (1 : 500) și în eter, foarte ușor în alcool (1 : 21), practic insolubilă în benzen, solubilă în soluții diluate de acid nitric sau hidroxid de sodiu. P.A.S.-ul nu se conservă în soluție, descompunîndu-se cu timpul în m-aminofenol, cu degajare de bioxid de carbon, reacție accelerată prin încălzire la 40°. Clorhidratul formează cristale, P.t. 224° (desc.). Din cauza instabilității sale se întrebuintează în mod curent, în special pentru soluții injectabile, sarea de sodiu a

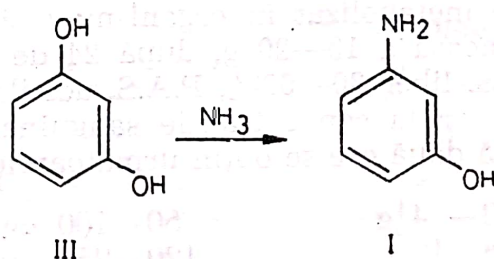
P.A.S.-ului, $C_7H_6O_3NNa \cdot 2H_2O$, mai stabilă decât acidul, cu toate că și soluțiile încălzite peste 80° , se decarboxilează, formînd lichide colorate în brun, conținînd în principal m-aminofenol. Este motivul pentru care, la prepararea soluțiilor injectabile de P.A.S. sodic nu se recomandă sterilizarea prin căldură. Sarea sodică a P.A.S.-ului este foarte solubilă în apă (1:2), pH-ul soluției 1% este în jur de 7; este practic insolubilă în eter, cloroform, benzen, foarte puțin solubilă în acetonă.

Acidul p-aminosalicilic (II) se prepară la nivel industrial, cu ajutorul binecunoscutei reacții Kolbe—Schmitt, prin carboxilarea m-aminofenolului (I) în prezența bicarbonaților alcalini sub presiune (5—10 at) de bioxid de carbon încălzind timp de șase ore la 90 — 115° . Produsul reacției este debarasat de m-aminofenolul nereacționat printr-o foarte

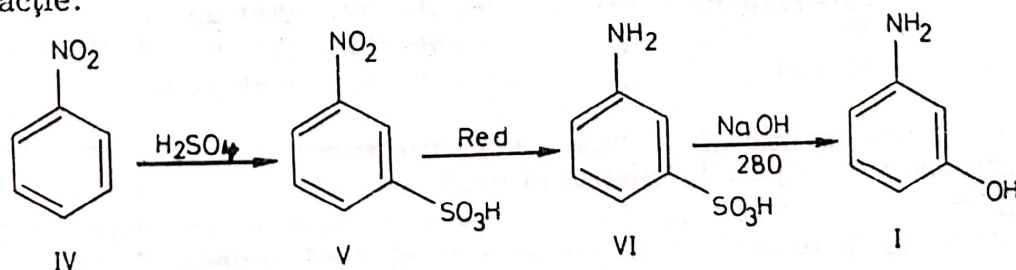


ușoară deplasare a pH-ului la 6,5, cînd acesta se extrage cu solvenți; prin acidulare mai puternică, la pH 3—5, precipită acidul p-aminosalicilic, care se izolează și se purifică apoi în mod corespunzător.

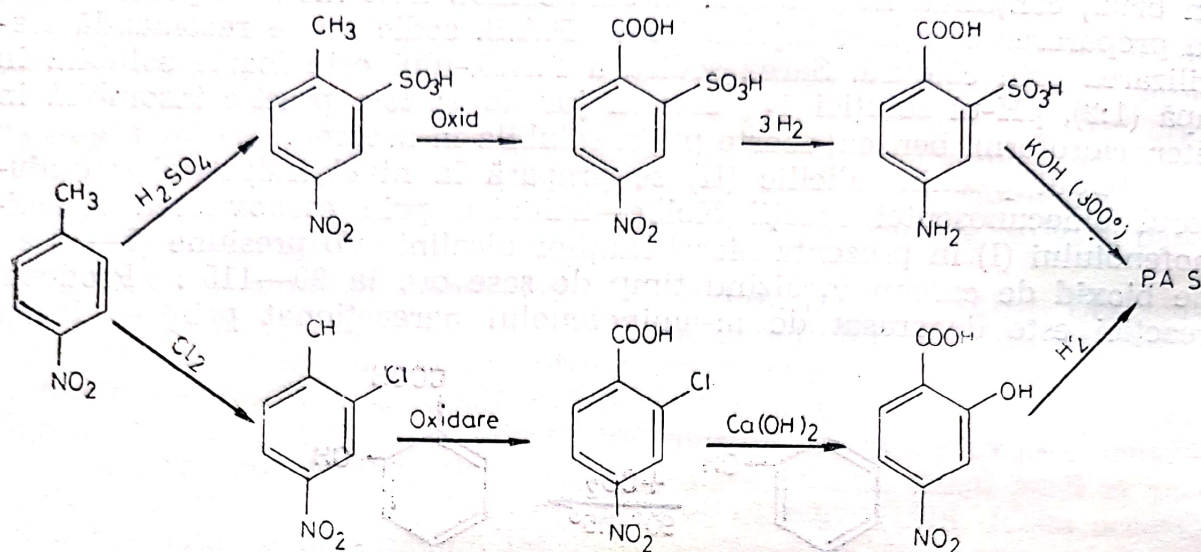
Metaaminofenolul (I) se poate obține fie prin încălzirea resorcinei (III) sub presiune, cu amoniac și săruri de amoniu la 200° , sau cu amoniac și bisulfid de amoniu la 100° (reacția Bucherer):



fie de la acidul metanilic (VI) care prin topire alcalină conduce la m-aminofenol (I) întrebunțînd ca materie primă — nitrobenzenul (IV) tre-cînd, după sulfonare, prin intermediarul respectiv, acidul m-nitrobenzen sulfonic (V), apoi prin acidul metanilic (VI), după următoarea schemă de reacție:



Acidul p-aminosalicilic (II) se mai poate obține (1) conform schemei următoare, în două variante, plecând tot de la p-nitrotoluen (2), (4):



Concentrația minimă inhibitoare a acidului p-aminosalicilic, in vivo, în serul sanguin, este de 0,01—0,15 mg/ml, pH-ul optim de activitate in vitro fiind de 7—7,5. Activitatea P.A.S.-ului este antagonizată de o serie de substanțe, ca: biotina, metionina, acidul pantotenic, salicilații, prezentând un antagonism competitiv cu acidul p-aminobenzoic. P.A.S.-ul acționează numai ca bacteriostatic, iar ritmul dezvoltării rezistenței bacilului față de P.A.S. este lent, pînă la 50% după 3—6 luni. Difuziunea lui în organism este slabă, în jur de 5—10% din concentrațiile serice în lichidul cefalorahidian și 30—50% în cel patologic, circa 10—15% în țesuturi. P.A.S.-ul este energetic metabolizat în organism; astfel, după administrarea orală sau intravenoasă a 13—20 g, după 24 de ore se găsesc următoarele procente: P.A.S. liber 30—60%, P.A.S. acililat 20—30%, glicocol-P.A.S. 20—40%. Privitor la concentrațiile sanguine, în funcție de doza administrată oral, după două ore se obțin următoarele valori:

cu 3—4 g	50—100 $\mu\text{g/ml}$
8—10 g	120—250 $\mu\text{g/ml}$
12—30 g	200—300 $\mu\text{g/ml}$

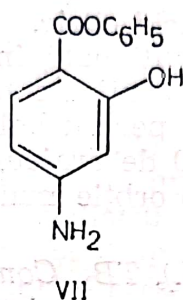
Prin perfuzie intravenoasă, continuă timp de 24 de ore, după administrarea a

15—17 g concentrația	este de 100—200 $\mu\text{g/ml}$
20 g	„ este de 200—300 $\mu\text{g/ml}$
31—40 g	„ este de 400—600 $\mu\text{g/ml}$

Administrarea rectală realizează valori reprezentînd circa 50% față de cele înregistrate după administrarea orală.

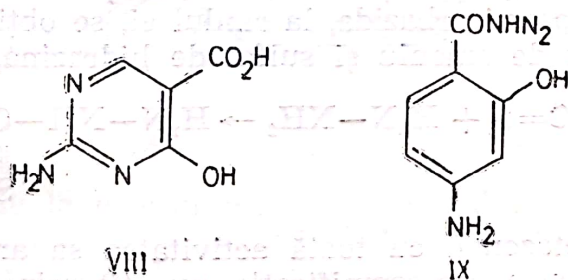
Eliminarea P.A.S.-ului din organism se face foarte rapid, fapt ce constituie un inconvenient major al acestui medicament, deoarece, pen-

tru a menține nivele serice terapeutice, este necesară administrarea de doze mari și frecvente. Pentru a depăși acest neajuns, supărător pentru pacient, s-a simțit nevoia preparării de substanțe cu absorbție și eliminare mai lente. Sub acest aspect au dat satisfacție esterii fenolici ai acidului p-aminosalicilic, al căror prim termen este la fel de activ ca și streptomicina:



În general, s-a observat că esterii fenolici sînt mai ușor transformați în organism în P.A.S., decît cei alchilici. Cu toate speranțele puse în astfel de tip de substanțe și în calitățile lor evidente, nici unul din numeroșii produși sintetizați în această serie nu a depășit P.A.S.-ul.

Toate încercările de a schimba poziția în ciclu a substituenților P.A.S.-ului, s-au dovedit cu totul nepotrivite, conducînd fie la substanțe slab active, fie lipsite cu totul de acțiune; de asemenea, introducerea altor substituenți pe nucleu, s-a dovedit nefavorabilă pentru activitatea produsului respectiv. Printre excepții menționăm acidul 2-amino-4-hidroxipirimidin-5-carboxilic, cu o activitate in vitro pe jumătate cit aceea



a P.A.S.-ului, precum și hidrazida acestuia, activă tot in vitro ca și P.A.S.-ul, dar a cărei activitate este inhibată de acidul p-aminobenzoic.

P.A.S.-ul este activ și se recomandă în toate formele de tuberculoză: tuberculoza pulmonară și extrapulmonară (laringiană, renală, oculară, etc.), de cele mai multe ori asociat cu alte medicamente. Așa cum s-a menționat, importanța sa terapeutică a scăzut foarte mult.

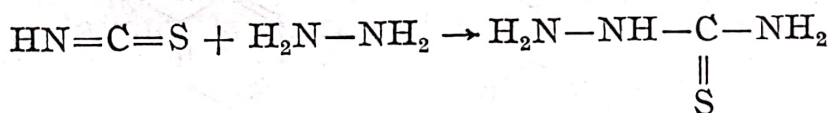
Industria noastră de medicamente, care realizează prepararea lui sintetic îl prezintă sub două forme farmaceutice: drajeuri conținînd 0,410 g p-aminosalicilat de sodiu, corespunzător la 0,300 g acid p-aminosalicilic, pulvere efervescente de P.A.S. sodic, în scopul facilitării administrării.

Adulților li se pot administra 12—16 g/zi de P.A.S., ceea ce corespunde la aproape 30—40 de drajeuri zilnic, luate în mod fracționat după mese. Copiilor, 0,200—0,300 g/kilocorp/zi în 4—6 prize, fără a depăși 12 g în 24 ore. Pulverea efervescentă este condiționată în plicuri, o doză fiind repartizată în două plicuri, al căror conținut se dizolvă în circa 150 ml apă și se bea imediat. Primul plic conține: P.A.S. sodic 3 g, carbonat acid de sodiu 1,234 g, glicocol 0,553 g, zaharină sodică 0,012 g; al doilea plic cuprinde 1,100 g acid citric.

Pulverea efervescentă, condiționată în două plicuri pentru o doză, se consideră a fi o formă farmaceutică superioară din punctul de vedere al administrării, mai ușor fiind pentru bolnav de a bea patru doze, una la șase ore, decât de a înghiți 30 de drajeuri, doza pe intervalul de 24 de ore. În plus, se realizează o absorbție mai rapidă și o concentrație sanguină mai ridicată.

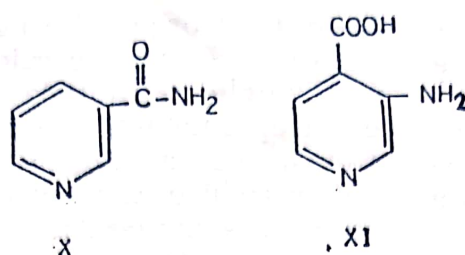
2.3.1.3.3. *Tiacetazona (D.C.I.), TB₁, Conteben, Tebezona, p-acetaminobenzaldehidtiosemicarbazona*, compus cristalin, de culoare galbenă deschisă, P.t. 225—230° (desc.), cu gust amar, insolubil în apă, solubil în alcool la cald, foarte puțin în alcool rece, insolubil în acetonă, benzen, tetraclorură de carbon, cloroform, sulfură de carbon, eter de petrol, solubil în glicoli, 10% în propilenglicol.

Pentru prepararea p-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazonei se poate întrebuința ca materie primă p-nitrotoluenul, care, prin tratare cu polisulfură de sodiu, suferă concomitent o operație de oxidare și de reducere, se transformă în p-aminobenzaldehidă a cărei purificare se realizează prin combinația bisulfitică. Într-o primă fază, p-aminobenzaldehida se acetilează formînd p-acetilaminobenzaldehida. Aceasta în prezența tiosemicarbazidei, dă naștere în final la p-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazina; tiosemicarbazida, la rîndul ei, se obține după procedeul clasic, din tiocianat de amoniu și sulfat de hidrazină, conform reacției:



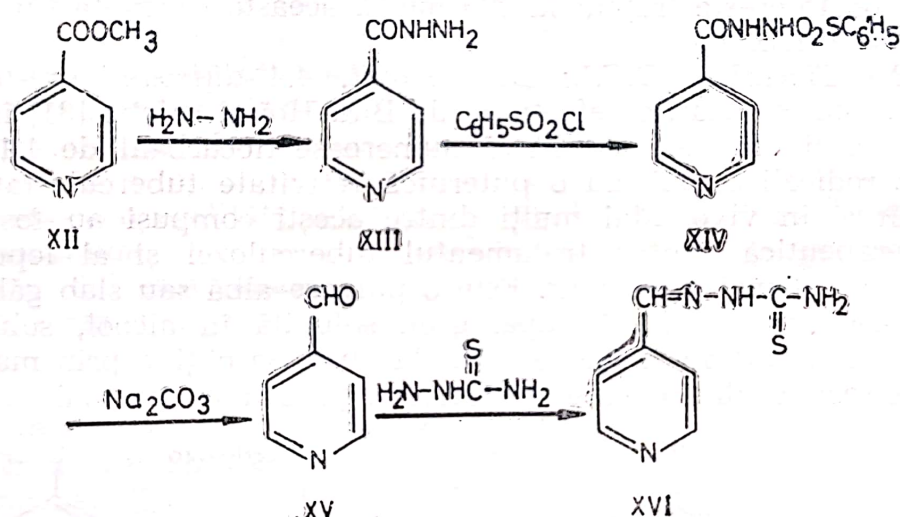
Obținerea tiacetazonei, cu toată activitatea sa antituberculoasă redusă, este de o foarte mare semnificație, nu atît prin activitatea sa proprie, care a dat într-adevăr multe speranțe într-un moment cînd terapia antimicobacteriană era foarte săracă, dar mai ales prin faptul extrem de valoros, care a permis extinderea studiilor din această serie, conducînd la descoperirea unuia dintre cei mai activi agenți de luptă împotriva tuberculozei: izoniazida. Într-adevăr, cercetarea celor trei aldehide izomere, din seria piridinei: α, β și γ-piridinaldehidele — devenea obligatorie, cu scopul final de a prepara tiosemicarbazonele respective, presupuse a avea activitate antituberculoasă.

Un indiciu semnificativ și important îl constituie faptul că nicotinamida (X) [21] ca și acidul 3-aminoizonicotinic XI, precum și esterul său metilic erau înzestrați cu acțiune tuberculostatică, dealtfel ca și 3-fenil-ftalilhidrazina [22]. Într-adevăr cercetările au confirmat ipoteza de



lucru propusă și dintre cele trei tiosemicarbozone, numai două β și γ -piridinaldehidtiosemicarbazonele au prezentat activitate antituberculoasă.

Sinteza acestor aldehide a decurs normal, cu excepția γ -piridinaldehidei, prea ușor oxidabilă și instabilă la cerințele metodei clasice, din care cauză s-a recurs la modificarea tehnică a metodei Fadyen—Stevens [11], prin descompunerea intermediarului benzensulfonic (XIV) cu carbonat de sodiu, formînd în același timp tiosemicarbazona prin adăugare concomitentă de tiosemicarbazidă în mediul de reacție, care în aceste condiții se desfășoară după următoarea schemă:



Se pornește de la esterul metilic al acidului izonicotinic XII, care se transformă în hidrazida respectivă XIII, apoi aceasta în benzensulfonhidrazida XIV, care prin descompunere cu carbonat de sodiu trece în aldehida respectivă XV; aceasta, în final, cu tiosemicarbazida, formează izonicotinaldehidtiosemicarbazona (XVI). Aceste studii chimice cu rezultate atât de spectaculoase au fost conduse din anul 1952 de către H. H. Fox și colaboratorii [12], [13] și deși tiacetazona era cunoscută de mult din punct de vedere chimic, calitățile sale de agent antituberculos au fost descoperite în același an, în afară de H. H. Fox, încă de alte două colective [14], [15].

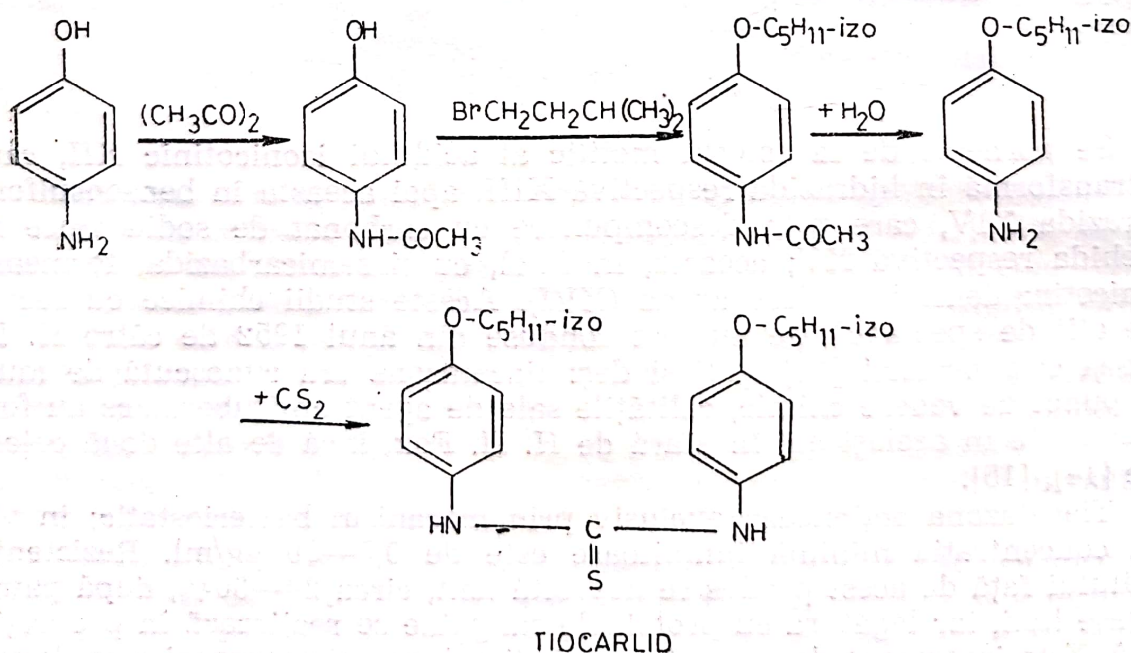
Tiacetazona acționează exclusiv prin mecanism bacteriostatic; in vitro, concentrația minimă inhibitoare este de 0,5—50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Rezistența bacilului față de acest produs se dezvoltă lent, circa 20—30%, după patru la șase luni, iar legătura cu proteinele sanguine se realizează în proporție mică. Este interesant de a menționa că difuziunea tiacetazonei este destul

de neregulată, pătrunzînd doar în unele organe-laringiene, mucoasa bucală, piele. În plămîn se ating concentrații inferioare celor sanguine, în jur de circa 25% din acestea. În experiențele pe animale s-a dovedit că tiacetazona este mult mai activă ca streptomicina, acționînd sinergic cu acest antibiotic. S-a studiat și acțiunea acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazonei în clinică, dar nu s-a putut introduce ca medicament curent tuberculostatic, nu atît datorită acțiunii sale moderate, dar mai ales toxicității sale, care provoacă un număr de reacții secundare nedorite, cum sînt greața, vărsăturile, de asemenea tulburări sanguine, ca anemie, leucopenie, agranulocitoză, eriteme cutanate etc., tulburări care au împiedicat tiacetazona, de a deveni medicament.

S-au încercat multe transformări și înlocuiri în fracțiunea aromatică a moleculei tiacetazonei — cea corespunzătoare tiosemicarbazonei rămînînd intactă, fiind considerată hotărîtoare pentru existența activității antituberculoase — dar fără a constata însușiri superioare.

În timpul încercărilor activității tiacetazonei în clinică s-a întrebuințat forma de comprimate, doza inițială fiind de 50 mg/zi, care după 7—15 zile poate crește treptat la 200 mg/zi, această cantitate fiind considerată ca doză maximă.

2.3.1.3.4. *Tiocarlid* (D.C.I.; DR), *Isoxil*, 4,4'-di(isoamiloxi)-tiocarbanilida. În urma cercetărilor efectuate de Buu Hoï și colab., [31] în grupa derivaților de tiouree s-a stabilit că numeroase tiocarbanilide 4,4'-disubstituite cu radicali alcoxi, au o puternică activitate tuberculostatică atît in vitro cît și in vivo. Mai mulți dintre acești compuși au fost introduși în terapeutică pentru tratamentul tuberculozei și al leprei, tiocarlidul fiind cel mai important. Este o pulvere albă sau slab gălbuie cu P.t.=144—145°, insolubilă în apă, greu solubilă în alcool, solubilă în acetonă, eter, cloroform și foarte amar la gust. Se obține prin mai multe scheme de reacție, dintre care următoarea pare a fi cea mai accesibilă:



p-Acetilaminofenolul după alchilare cu bromură de izoamil și hidroliza grupei acetyl, conduce la p-isoamiloxianilină și aceasta, prin tratare cu sulfură de carbon, formează, cu randamente bune, tiocarlidul.

Tiocarlidul sau Isoxilul care a dovedit in vitro, și pe teste experimentale pe animale, o activitate antituberculoasă de câteva ori superioară diariltioureelor denumite și tiocarbanilide, al căror reprezentant mai cunoscut pînă la apariția tiocarlidului era derivatul 4,4'-dietoxitiocarbanilida, a dat speranțe mai ales ca un medicament cu acțiune antileproasă. Amîndouă aceste substanțe, atît 4,4'-dietoxitiocarbanilida cît și isoxilul, nu sînt toxice și nu alterează funcțiunile normale ale ficatului și ale glandei tiroide. Cu toate că cele două substanțe aparțin familiei derivaților cu sulf, ca și alte tuberculostatice ca etilmercaptanul sau etionamida, mecanismul de acțiune al tiocarbanilidelor este complet diferit de al derivaților mai sus-citați conținînd sulf. S-a arătat, în plus, că nu există rezistență încrucișată între etilmercaptan și etionamidă de o parte și isoxil de alta [101]. S-a arătat că în comparație cu etionamida, 50 mg/kg, isoxilul 500 mg/kg, este cu foarte puțin inferior ca activitate; amîndouă aceste produse au sterilizat iepurele afectat de tuberculoză miliară, iar după un tratament de șase săptămîni, efectele etionamidei, isoxilului și izoniazidei nu se disting unele de altele, cu mențiunea că în cazul izoniazidei, recidiva apare mai tîrziu [101]. Apreciind, tot comparativ, activitatea tuberculostaticelor mai importante privitor la mortalitatea și schimbările de greutate a șoarecilor tuberculizați experimental, există o egalitate între dozele de 1 mg tiocarlid, 0,1 mg HIN și 1 mg etionamidă.

Tiocarlidul este capabil nu numai de a bloca infecția cînd este administrat imediat după inoculare, dar mai mult, acționează favorabil asupra bolii, chiar în faza evolutivă. Se poate considera de asemenea, că activitatea sa in vivo față de tuberculoza cobaiului la doze convenabile, este superioară activității P.A.S.-ului, pirazinamidei, tiosemicarbazonei, viomicinei, fiind aproape egală cu a kanamicinei și inferioară HIN și streptomycinii. Toate aceste date favorabile activității tiocarlidului, au permis introducerea acestui produs în terapia tuberculozei umane, alături de alte medicamente, denumite minore [101].

Produsul este tuberculostatic, de intensitate medie, de categoria III-a, acționînd favorabil în formele acute și cronice, fiind activ și în infecțiile cu bacil rezistent la alți agenți tuberculostatici. Se administrează singur sau mai bine în asociație cu tuberculostaticele de categoriile I și II, izoniazida și streptomycină, fiind mai eficace decît acidul p-aminosalicilic, pe care îl poate înlocui în unele cazuri, împiedicînd apariția rezistenței bacilului la medicamentele cu care este asociat.

În lepră, aduce ameliorări nete, din punct de vedere bacteriologic producînd diminuarea numărului bacililor Hansen sau chiar dispariția lor.

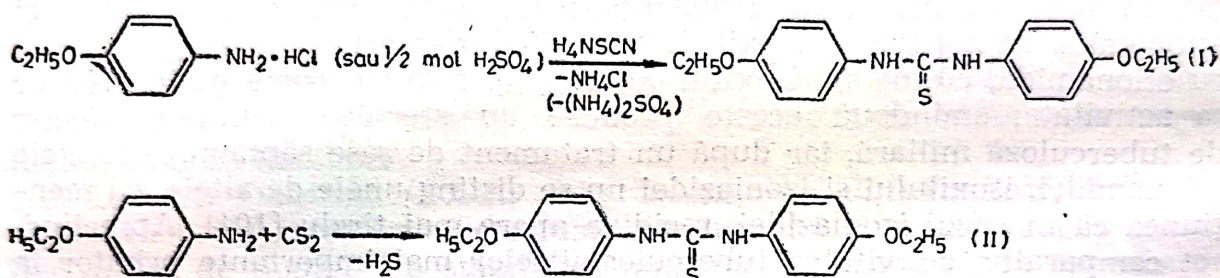
Se administrează oral 2,5—6 g pe zi în monoterapie, tratamentul durînd 3—15 luni. Asociat cu izoniazida și streptomycină se administrează în tratamentul de atac al tuberculozei pulmonare sau asociat cu rifamicina, viomicina, cicloserina sau etionamida, în locul acidului p-amino-

salicilic, în tratamentul tuberculozei cronice, rezistente la alte tuberculostatice.

2.3.1.4. Alte medicamente tuberculostatice. Literatura de specialitate indică existența altor medicamente cu acțiune antituberculoasă, ce nu sînt cuprinse în clasificarea adoptată și pe care le menționăm în continuare.

2.3.1.4.1. Etoxid, 4,4'-di-(p-etoxifenil-tiourea simetrică, sau 4,4'-di-toxitiocarbanilida, este o tiocarbanilidă, analog inferior al isoxilului, preparată în U.R.S.S. și pusă în circulație ca tuberculostatic, atît în U.R.S.S. cît și în Bulgaria [55].

Se prepară condensînd clorhidratul sau sulfatul de p-fenetidină cu sulfocianura de amoniu (I) sau din p-fenetidină și sulfură de carbon (II).



În primul caz, reacția se efectuează la fierbere încălzind amestecul de reactanți în ulei de vaselină sau amestec de difeniloxid cu ulei de vaselină sau cherosen [56]. Se filtrează și se cristalizează din alcool isopropilic. Pulveră cristalină albă sau foarte ușor gălbuie, P.t. 168—171°, insolubilă în apă și alcool, ușor solubilă în cloroform. Se întrebuintează pentru tratarea tuberculozei și a leprei.

Pentru tratarea tuberculozei se folosește în asociație cu streptomina și cu alte medicamente tuberculostatice. În cazul rezistenței față de aceste preparate sau în urma constatării unui efect slab al tratamentului, etoxidul se combină cu cicloserina, kanamicina etc.

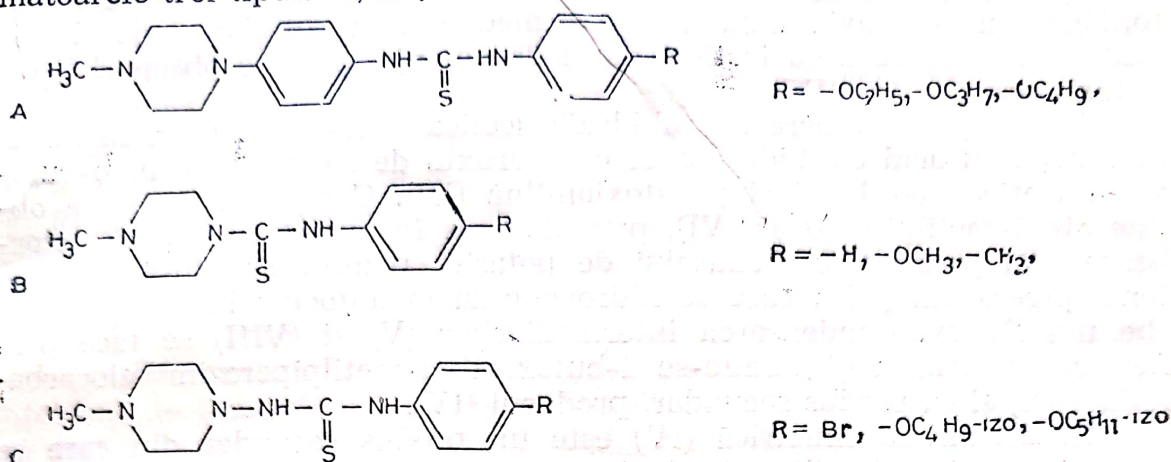
Etoxidul se administrează oral în timpul mesei, în doze de 0,5 g de trei sau patru ori pe zi. În cazul unei toleranțe bune, în a treia, patra zi doza pentru o dată poate fi mărită pînă la 1,5 g. Preparatul poate fi folosit timp îndelungat, 6—12 luni atît în monoterapie, cît și în continuare în terapie asociată.

Se condiționează în tablete de 0,1 și 0,25 g.

Doza maximă pentru o dată 1,5 g în 24 de ore 4,5 g [57].

2.3.1.4.2. Butomelida, N-p-(1-metilpiperazinil-4)-fenil-N'-(p-butoxifenil)-tioureea. Numărul foarte mare și variat de tiocarbanilide sintetizate, mai ales în U.R.S.S., se justifică, ca o consecință a faptului bine stabilit după care gruparea tiocarbanilidă favorizează în mod considerabil apariția activității antimicobacteriene accentuate. Galstukhova și colab. [58]

prepară un număr important de derivați de tiouree, grupându-le în următoarele trei tipuri A, B și C, de substanțe:



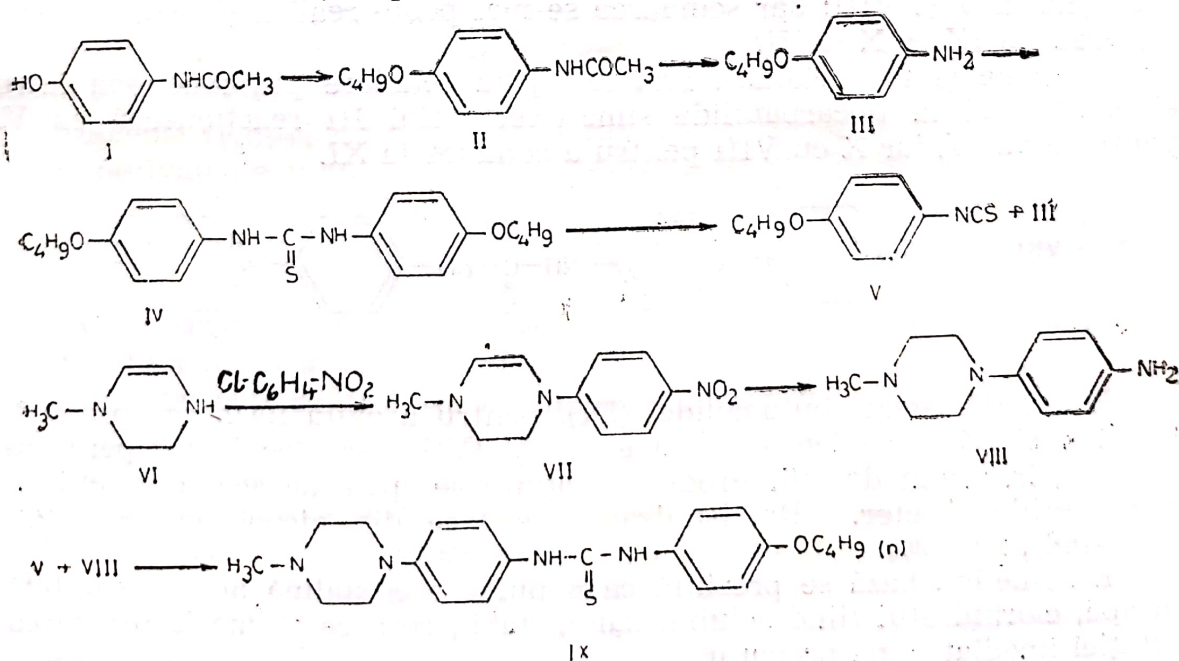
Din experiențele întreprinse a reieșit că substanțele din Seria A sînt de tipul 4-etoxi, 4-propoxi, 4-izobutoxi și 4-izoamiloxi-(1-metilpiperazinil) tiocarbanilida, considerabil superioare ca acțiune chimioterapică față de celelalte substanțe.

Dintre produșii din grupa A se detașează

Butomelida, 4-(1-metilpiperazinil)-4'-butoxitiocarbanilida (R = OC_4H_9) (IX), substanță extrem de activă în tuberculoza experimentală pe șoareci și cobai. Este curent întrebuințată în combaterea formelor de tuberculoză osoasă în U.R.S.S. [59].

Acest medicament a fost sintetizat în anul 1964, pornind de la p-acetaminofenol, conform schemei de mai jos.

Compusul (V) se obține din p-acetaminofenol (I), care prin fierbere cu bromură de butil, în prezența hidroxidului de sodiu, duce la formarea

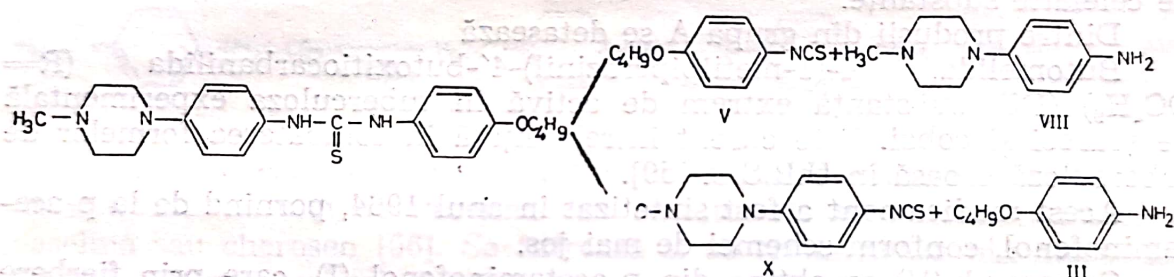


p-butoxiacetaminofenolului (II). Prin fierberea acestuia cu acid clorhidric diluat, urmată de neutralizarea cu hidroxid de sodiu, are loc transformarea în p-butoxianilină (III), intermediar, care sub formă de clorhidrat, se condensează cu izotiocianatul de amoniu, cînd se obține 4,4'-di-butoxitiocarbanilida (IV).

Acesta, prin fierbere cu anhidridă acetică, urmată de tratarea masei de reacție cu acid clorhidric, apoi cu hidroxid de sodiu, trece în p-butoxifenilizotiocianatul (V) și p-butoxianilină (III). Compusul (VIII) se obține din 1-metilpiperazina (VI), prin fierbere în autoclav cu p-nitroclorbenzen, în prezența carbonatului de potasiu; rezultă 1-metil-4-(p-nitrofenil)-piperazina (VII), care se hidrogenează la autoclav în prezența nichelului Raney. Condensarea intermediarilor (V) și (VIII) se face prin fierbere în benzen obținîndu-se 4-butoxi-4'-(1-metilpiperazinil)-tiocarbanilida (IX) și ca produs secundar, produsul (IV).

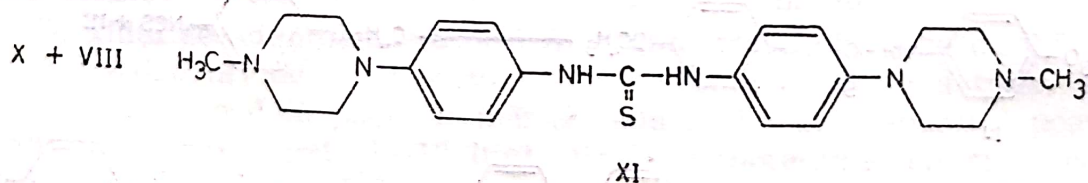
Tiocarbanilida simetrică (IV) este un produs secundar din care se poate forma tiocarbanilida disubstituită asimetrică (IX).

Tiocarbanilidele sînt instabile la fierbere și se pot descompune cu formarea isotiocianatului și a aminei respective. De exemplu IX se des-



compune în V și VIII; dar scindarea se mai poate realiza și prin descompunerea lui IX în X și III.

Aminele și isotiocanații rezultați prin scindare pot reacționa între ei, conducînd la tiocarbanilide simetrice; astfel III reacționează cu V, pentru a da IV, iar X cu VIII pentru a conduce la XI.



În cazul sintezei butomelidei (IX), pentru a evita formarea produșilor (IV) și (XI), condensarea între (V) și (VIII) are loc la temperatura camerei, în acetat de etil. Produsul obținut se spală de acetat de etil cu alcool etilic și eter. Recristalizarea se face din alcool; cristale, P.t. 163—166°, Rt 85%.

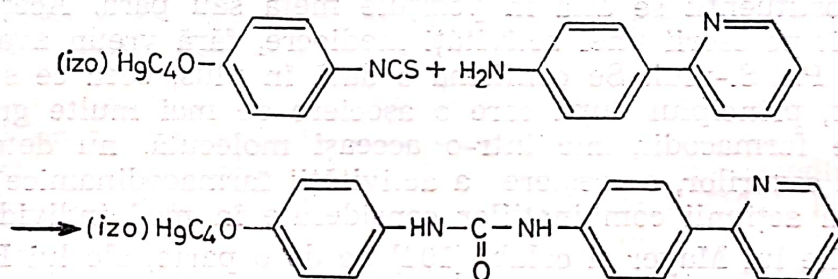
Butomelida bază se prezintă ca o pulvere cristalină albă, insolubilă în apă, clorhidratul fiind solubil, dar instabil, ceea ce obligă la utilizarea soluției imediat după preparare.

În vitro, pe un mediu corespunzător, butomelida manifestă o înaltă activitate tuberculostatică în concentrații de 1 $\mu\text{g/ml}$, inhibând în întregime creșterea bacilului tuberculos. Preparatul este activ și față de tulpinile de bacil tuberculos, rezistente la ftivazid. Rezistența încrucișată la butomelidă, s-a observat numai la bacilii rezistenți la etoxid. În prezența mediului nutritiv cu 10% ser normal de sânge de cal, activitatea bacteriostatică se manifestă la o concentrație de 8 $\mu\text{g/ml}$.

Experiențele efectuate comparativ, pe șoareci, cu etoxid au arătat că butomelida este mai activă decât etoxidul și clorhidratul mai activ decât baza.

2.3.1.4.3. *Tiocarbanidina, Tioban, X 9525, 4-izobutoxi-4'-(2-piridil)-tiocarbanilida* [60]. Este tot un reprezentant al acestei serii de produși sintetizați de Doub în anul 1958 și înzestrată cu o acțiune tuberculostatică destul de evidentă. Formează cristale, P.t. 149—150°.

Tiocarbanidina se prepară ca și butomelida, prin condensarea, în mediu anhidru, a p-isobutoxifenilisotiocianatului cu 4(α -piridil)-anilina:

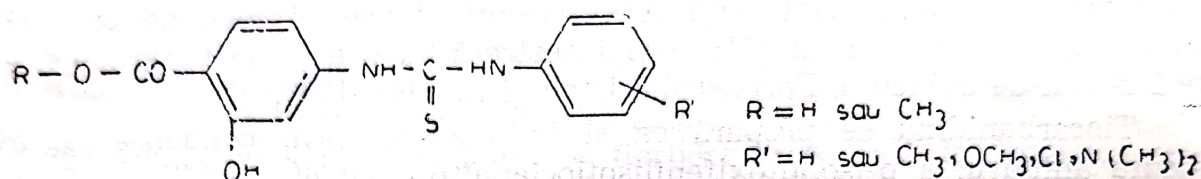


În tratamentul tuberculozei la om, tiocarbanidina nu a dat rezultatele scontate, lucru care ar putea fi atribuit unei absorbții reduse a acestei substanțe la nivelul tractului gastrointestinal.

Problema relației între structura chimică și acțiunea tuberculostatică a unor derivați de tiouree a fost studiată în amănunt de numeroși cercetători [105], [102], etc., mai ales de când s-au făcut unele constatări și apropieri între medicamentele cu acțiune tuberculostatică și fungistatică.

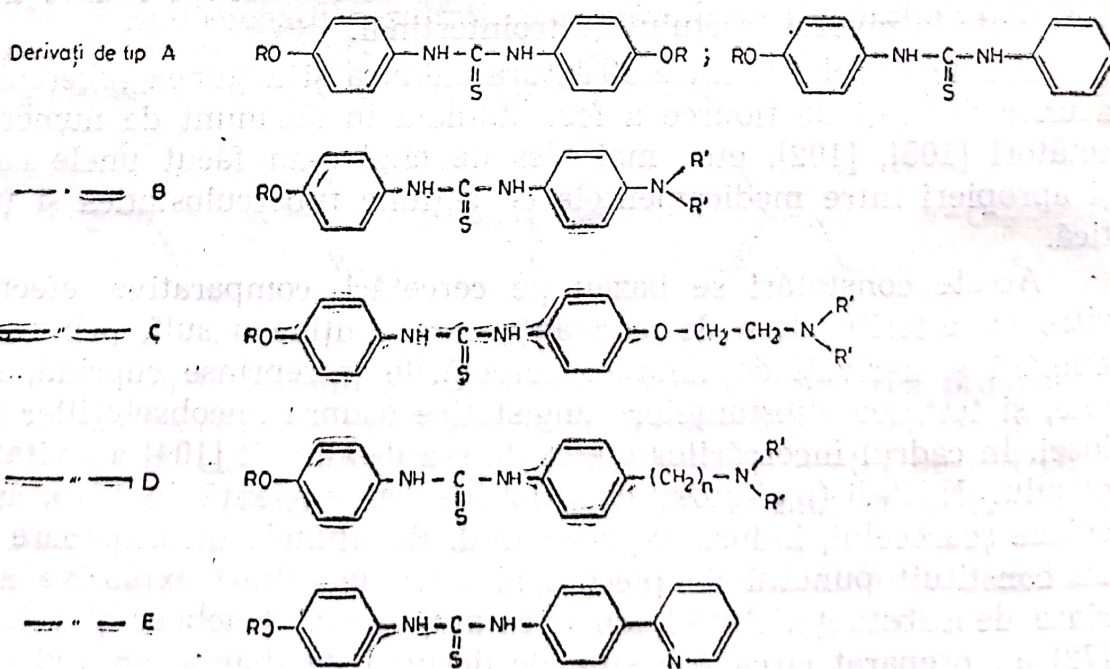
Aceste constatări se bazează pe cercetări comparative efectuate în vitro cu diferite clase de substanțe care conțineau sulf, printre care se numără și derivați de tiouree. Cercetările întreprinse cuprind, între altele, și testarea substanțelor fungistatice asupra micobacteriilor tuberculozei. În cadrul încercărilor efectuate s-a descoperit [104] activitatea compusului N,N'-di-(p,p'-etoxifenil)-tiouree, cu eficiență in vivo, în tuberculoza șoarecelui, indusă experimental. Rezultatele încurajatoare obținute au constituit punctul de plecare al unei dezvoltări explozive al acestei clase de substanțe. Astfel, de exemplu, numai Huebner și colaboratorii [72] au preparat circa trei sute de derivați de tiouree, în vederea expe-

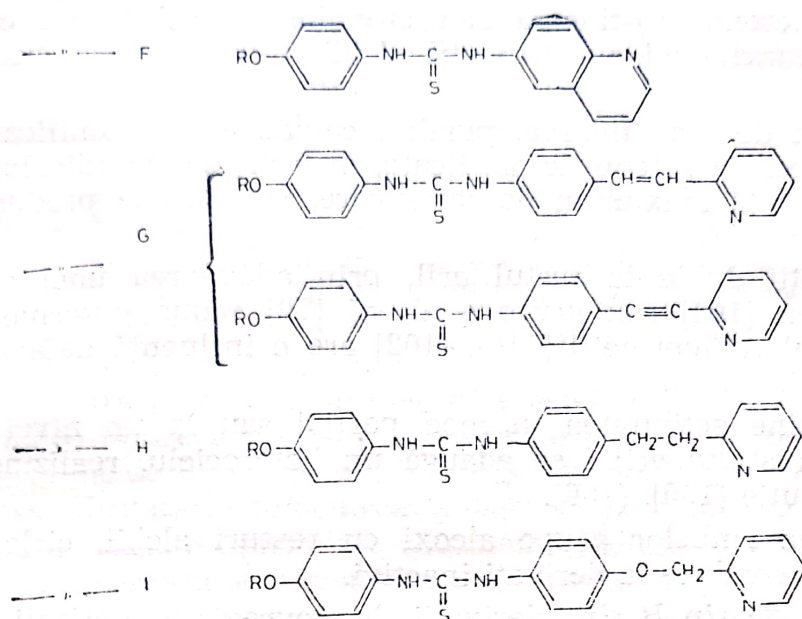
rimentării acțiunii tuberculostatice „in vivo”; odată cu rezultatele obținute se formulează, de către aceiași autori [72], primele indicii referitoare la relația existentă între constituția chimică și acțiunea tuberculostatică în această serie, determinând primele reguli ale influenței diferitelor substituții efectuate în ambele resturi aromatice ale moleculei, asupra activității antituberculoase a moleculei respective. Rezultatele pozitive obținute au stimulat și mai mult tendința generală a specialiștilor de a înlocui P.A.S.-ul, prin realizarea de noi substanțe de sinteză, iar unii dintre ei s-au angajat pe linia studiului derivaților de tioureee [105], [106], [107], [108]. Astfel, în anii 1951 și 1952 s-au preparat de către Aumüller și colab. [109], derivați ai tioureeei și ai P.A.S.-ului cu formula:



în care substituenții se află în pozițiile meta sau para. Acești derivați s-au dovedit posesorii unei activități mediocre, fără vreun avantaj esențial asupra P.A.S.-ului. Se confirmă o dată în plus, ceea ce se cunoștea mai demult, principiul după care o asociere de mai multe grupări chimice active farmacodinamic într-o aceeași moleculă, nu determină, în majoritatea cazurilor, o creștere a activității farmacodinamice și nici un sinergism al acțiunii combinațiilor considerate în mod individual.

Lucrările lui Mayer și colab. [104] pe de o parte, ale lui Huebner și colab. [72] pe de alta, au permis dezvoltarea unor cercetări ulterioare temeinice în domeniul derivaților activi ai N,N'-diariltioureeei, al căror tip se găsește în următorul tabel:





în care R reprezintă un rest alchil, n sau izo, cu 4—5 atomi de carbon, iar R', un rest alchil sau un heterociclu.

În urma studiului numeroșilor derivați ai acestor serii de produși, au rezultat un număr important de date din punct de vedere al relațiilor ce există între structura chimică și activitatea farmacodinamică, capitol amplu studiat de Winkelmann și colaboratorii [102]. Pentru a facilita urmărirea datelor cuprinse în acest capitol, am reprodus din lucrările lui Winkelmann și colab. [102], o mică parte din numeroșii derivați ce se găsesc în lucrările cercetătorilor menționați, derivați pe care i-am schematizat în tabel după formula generală $R_1-NH-C(=S)-NH-R_2$, în

care R_1 și R_2 variază în funcție de cerințele impuse de problema luată în studiul relațiilor structură chimică — activitate tuberculostatică.

Derivații de tip A. Constituie seria de derivați ai tioureei, cel mai temeinic studiată de Mayer și colab. [104], de Huebner și colab. [105], precum și de alți specialiști. Din punctul de vedere al relației structura chimică și activitate farmacodinamică reiese că:

Pentru obținerea unei activități farmacodinamice certe, este important ca substituțiile să se facă în p,p'; substituțiile efectuate în pozițiile m,p' sau m,m' și în o,o', determină o slăbire, chiar o pierdere a activității. Poziția p,p', foarte importantă pentru existența și intensitatea unei acțiuni farmacodinamice în diverse clase de medicamente, este de importanță decisivă și în seria diartioureeilor.

În cazul prelungirii catenelor R_1 și R_2 din produși de formulă generală $R_1-NH-C(=S)-NH-R_2$, al căror reprezentant cunoscut mai demult



este p, p'-di(etoxifenil)-tiourea sau etoxidul, se atinge un optimum de activitate atunci cînd substituenții alchil ajung pînă la cinci atomi de carbon.

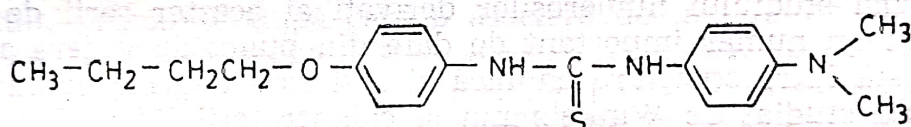
Derivații de diariltiouree, purtînd catene alchil ramificate sînt mai activi decît cei cu catene neramificate, însă prezența radicalului tert-butil, ce reprezintă maximum de ramificare, conduce la produși lipsiți de activitate.

Substituții duble la restul aril, prin adăugarea unei grupe alchil [111], halogen [104] sau grupare alcoxi [72] reduc puternic activitatea [72]; radicalul trifluormetil [110], [102] are o influență defavorabilă asupra activității.

Se menține activitatea în mod parțial sau la un nivel acceptabil, atunci cînd restului aril i se adaugă un heterociclu, realizîndu-se tot o dublă substituție [105], [106].

Înlocuirea ambelor grupe alcoxi cu resturi alchil, cicloalchil [107] sau aril [108] conduce la derivați inactivi.

Derivații de tip B sînt derivații de tiouree caracterizați prin introducerea în locul unui rest alcoxi, a grupării fenil-p-dimetilamino, ca în cazul N-butoxifenil-N'-dimetilaminofeniltioureei, cunoscut sub denumirea de tiambutosină, produs cu bune rezultate atît în tuberculoza



experimentală, cît și ca medicament antilepros. Experiențele au mai arătat că derivatul izobutoxi este ceva mai activ decît izomerul n-butoxi, iar cînd fracțiunea butoxi este înlocuită cu un singur rest alchil, izoalchil sau cicloalchil, conținînd de la patru la șase atomi de carbon, activitatea continuă să existe [72].

Mărirea catenelor funcției eter pînă la C-12, înlocuirea grupării alcoxi cu grupări aromatice sau hidroaromatice, cu halogen sau cu grupări glicozidice, măresc activitatea; la fel substituțiile efectuate în poziția orto.

Introducerea unei grupări azofenil mărește activitatea tuberculostatică; modificarea grupării bazice conduce la rezultate diferite. Astfel în timp ce derivatul N-metilpiperazinic, cu doi atomi de azot este foarte activ, produsul cu un rest bis-(dietilaminoetil), cu trei atomi de azot, este inactiv.

Derivați de tip C. În această serie, în cazul cînd substituentul bazic este un nucleu hidrogenat, cum este piperazina, derivații de tiouree obținuți sînt foarte activi; unul dintre cei mai activi, dar din nefericire și foarte toxic, este N-butoxifenil-N-piperidinilettoxifenil-tiourea. O comportare asemănătoare o au derivații de morfolină.

Înlocuirea grupelor dialchilamino, cu nuclee ciclice, mărește acțiunea tuberculostatică.

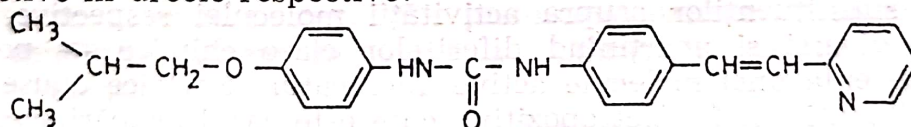
Înlocuirea restului p-alcoxi cu o grupare glicozidică sau cu radicalul trifluormetil, mărește activitatea tuberculostatică, iar introducerea restului ciclohexil, nu modifică activitatea în mod esențial.

Derivați de tip D. Derivații cei mai activi ai seriei sînt aceia în care restul bazic este legat de ciclul fenil, printr-un lanț format din doi atomi de carbon; o bună activitate prezintă tioureele, în care lanțul de legătură este ramificat și format din trei atomi de carbon. Numai un anumit tip de substituenții alchil, de la atomii de azot, care conțin grupe hidroxil, au o activitate accentuată; alte substituții cu funcții hidroxil conduc la derivați fără activitate, sau cu o activitate foarte redusă, iar prezența unei funcții cetonă anulează activitatea.

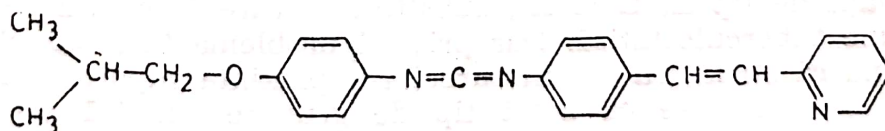
Derivați de tip E. Primul termen al acestei serii, N-(izobutoxifenil)-N'-(α -piridilfenil) tioureea nu este suficient de activ, însă prin substituții pe nucleul piridinic de funcții hidroxil sau grupe metilsulfonoxi, se mărește acțiunea tuberculostatică. Înlocuirea nucleului piridinic cu alți heterocicli (imidazolil, tiazolil, pirimidil sau benztiazolil) ca și crearea unei punți eterice, micșorează acțiunea tuberculostatică.

Derivați de tip F. Producții din această serie au o bună activitate in vivo, în special tioureele substituite în poziția 6 a nucleului chinoil; de asemenea, introducerea unei grupe bazice suplimentare în restul alcoxi mărește activitatea tuberculostatică, ca și atașarea nucleului benztiazolic. Orice alte substituții cu nuclee heterociclice scad sau anulează activitatea, în afară de introducerea nucleului benzimidazolic, cînd proprietățile tuberculostatice sînt menținute.

Derivați de tip G. Dintre producții cei mai activi din această serie se citează p-izobutoxifenil-p'- α -piridilviniltioureea (40), dar este și foarte toxic, ceea ce a stopat cercetările clinice. S-a mai constatat că restul alcoxi constituit din patru sau cinci atomi de carbon, conferă moleculei un optimum de activitate; activitatea se menține prin înlocuirea grupării alcoxi cu un rest alchil izoster, dar atinge un optimum atunci cînd radicalul alchil are cinci sau șase atomi de carbon; transformarea tioureeilor, foarte active în ureele respective:



sau în carbodiimidele corespunzătoare:



fac să dispară complet activitatea tuberculostatică, ceea ce scoate în evidență rolul atomului de sulf și deci a hidrogenului sulfurat eliberat in vivo pe cale enzimatică și considerat drept responsabil al activității și toxicității produșilor; compusul simetric, bis-(piridilvinil-fenil)-tioureea este activ; înlocuirea grupării α -piridil cu un rest γ -piridil sau a fracțiunii

piridilvinil cu piridiletinil, conduce la menținerea în întregime a activității tuberculostatice.

Derivați de tip H. Derivații α sau γ -piridiletii sînt foarte activi, reprezentînd un optimum de activitate; cei conținînd grupările α sau γ -piridilmetil sînt mai puțin activi și mai toxici. De asemenea, se mai menționează că înlocuirea restului alcoxil cu un alchil izoster permite menținerea integrală a activității. Pe de altă parte produsul N-(p-izobutoxi-fenil)-N'-(p'- α -piridiletilfenil) tiouree este foarte activ pe șoarece și pe cobai, mai activ chiar decît tiocarlidul și tiambutosina, iar în unele experiențe dovedindu-se egalul HIN, dacă tratamentul începe imediat după infectarea experimentală, dar este inferior acesteia din urmă, dacă produsul se administrează după cinci săptămîni de la infectare.

Derivați de tip I. În această serie se găsesc produși activi și puțin toxici, iar N-(p-izobutoxifenil)-N'-(p'- α -picoliloxifenil) tioureea este una din substanțele cele mai active din clasa tioureelor tuberculostatice.

Alți derivați de N,N'-diariltiouree. În ipoteza că unii substituenți electronegativi ca NO₂, COR'', COOR'', SO₃H, ar putea să mărească tendința de enoliză a grupării C=S din tiourei și eventual să amelioreze acțiunea tuberculostatică, s-au preparat o serie de astfel de derivați. Astfel, funcțiunea p-nitro permite apariția unei acțiuni certe, dar grupările —CO—R sau CN, precum și cele înrudite conferă moleculei acțiuni foarte slabe; în cazurile în care nucleul fenil este substituit cu o grupare carboxil, amidă substituită sau ester bazic, activitatea lipsește. În schimb, introducerea unui rest de acid sulfonic contribuie la mărirea activității tuberculostatice.

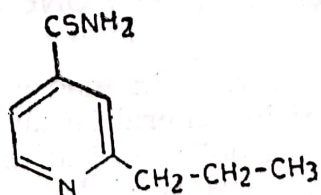
Din studiile întreprinse în seria N,N'-diariltioureeilor de către diferiți cercetători și din cele expuse mai sus cu privire la relația existentă, între structura chimică și activitatea farmacodinamică, reiese că acțiunea acestor tipuri de derivați nu este strict sau foarte strîns legată de structura chimică, deoarece relațiile de mai sus variază în limite foarte largi. În consecință, nu poate fi vorba de stabilirea unor legi cu caracter foarte general în acest domeniu, deoarece, cu toată importanța de necontestat a naturii substituenților asupra activității moleculei respective, aceștia — foarte diverși și aparținînd diferitelor clase chimice — pot avea, pentru existența unei molecule active, încărcături electrice opuse; astfel, unii substituenți pot fi electropozitivi, cum este cazul grupărilor dialchilamină (vezi derivații de tip B și omologii lor), iar alții, dimpotrivă, pot avea sarcini electronegative, este cazul grupărilor piridil α și γ substituite (vezi derivații de tip E, G și H), substituenți care formează derivați cu certă acțiune tuberculostatică. Dar privind problema în ansamblul ei, se poate afirma că structura diariltioureeilor reprezintă suportul de bază al activității, dovedindu-se că acest tip de grupare chimică are o mare importanță asupra existenței și intensității activității tuberculostatice. În subsidiar, se poate menționa că în ceea ce privește mecanismul de acțiune al diariltioureeilor, este stabilit că hidrogenul sulfurat, rezultat din molecula acestor derivați prin scindare enzimatică in vivo, constituie agentul care determină activitatea. Formarea hidrogenului sulfurat este legată de posibilitatea mai mult sau mai puțin evidentă de enoliză a

grupării $C=S$; astfel, se știe că tioureele tri sau tetrasubstituite sînt inactive, fapt care se datorește stînjenerii sau chiar frînării fenomenului de enoliză la nivelul grupării $C=S$, ceea ce nu permite, decît cu dificultate, formarea hidrogenului sulfurat.

Un factor important de care depinde activitatea tuberculostatică a acestor derivați este bazicitatea moleculei, proprietate ce joacă un rol capital în resorbția in vivo a derivaților respectivi. Într-adevăr derivații cu substituenți bazici (derivații de tip B, C și D) sînt mai activi decît cei fără substituenți bazici (derivați de tip A). Substituenții bazici, capabili de a forma săruri și deci de a conferi moleculei proprietăți hidrofile, sînt tot atît de necesari pentru o bună activitate tuberculostatică, ca și substituenții nebazici, cum sînt grupările alcoxi și alchil, care imprimă moleculei proprietăți liposolubile. Printr-un echilibru corespunzător, realizat între aceste două feluri de proprietăți determinate la rîndul lor de structura chimică corespunzătoare, molecula capătă proprietăți farmacodinamice, din cele mai favorabile pentru activitatea tuberculostatică. Ruperea echilibrului de mai sus influențează în mod negativ raportul dintre solubilitatea în lipide și respectiv în apă, deci și resorbția, ca și activitatea moleculei respective.

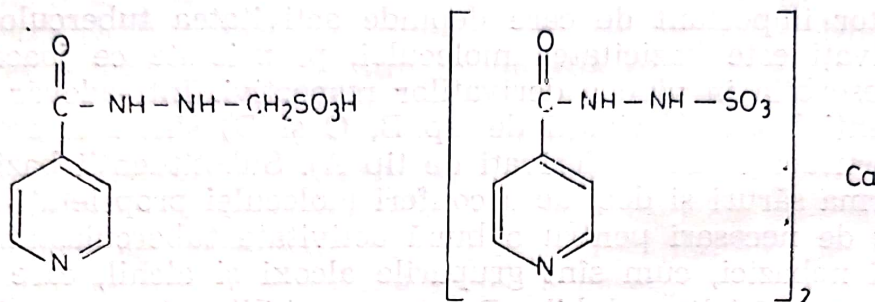
Concluzia generală ce se poate trage atît din numărul foarte mare de lucrări apărute în domeniul acțiunii antituberculoase a derivaților de NN-diariltiouree, cît și a unei mulțimi considerabile de substanțe de sinteză, efectuate cu scopul de a atinge și eventual a întrece valoarea bine stabilită a hidrazidei izonicotinice, s-au soldat cu un semieșec, substanța cea mai importantă din această serie fiind tiocarlidul, medicament tuberculostatic de categoria treia [20]. Cu toate acestea, am extins capitolul structură chimică — activitate tuberculostatică din această serie de produși, în intenția de a releva problemele mai importante apărute în calea cercetătorilor, probleme legate de îndreptățite speranțe, împlinite numai în parte, dar și de eforturi considerabile din partea specialiștilor, în vederea rezolvării justificatei ipoteze de lucru, aceea de a găsi condițiile optime de creare a medicamentului ideal cu acțiune antituberculoasă.

2.3.1.4.4. *Protionamida* (D.C.I.), *Trevintix*, 2-n-propilizonicotintioamida, substanță cristalizată. P.t. 142° , solubilă în etanol, metanol, greu solubilă în eter, cloroform, practic insolubilă în apă, înzestrată cu acți-



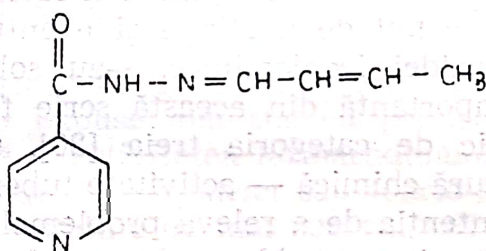
vită antituberculoasă asemănătoare cu a etionamidei, dar nu are decît o întrebuințare foarte limitată în clinică.

2.3.1.4.5. *Metaniazida (D.C.I.)* sau *metansulfonatul de izoniazidă* este o substanță cristalizată, P.t. 187—189°, care se întrebuințează — fie sub formă de sare sodică, pulvere albă, Pt. 164—167° (desc.), solubilă în apă,



putându-se prepara soluții injectabile, care condiționate în fiole se cunosc sub denumirea de Neo-Tizid injectabil, fie sub formă de sare de calciu, P.t. 215—220° (desc.), ce servește la obținerea tabletelor, cu denumirea de Neo-Tizid tablete. Se recomandă în aproape toate formele de tuberculoză, administrându-se 0,90 g/zi în trei doze fiecare a 0,30 g.

2.3.1.4.6. *Crotoniazida (D.C.I.)*, *Isaniril*, *crotilidenizoniazida*, obținută din izoniazidă și aldehida crotonică, produs mai puțin toxic decât izoniazida dar cu o activitate antituberculoasă de același ordin. Se recomandă



în toate formele de tuberculoză și fiind foarte difuzibil, pătrunde în lichidul cefalorahidian contaminat, dând rezultate bune în meningita tuberculoasă.

Se poate administra în monoterapie — 0,4—0,8 g/zi în patru la șase prize — dar mai curînd în terapia asociată.

2.3.2. MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTILEPROASĂ

Medicamentele actuale utilizate, în mod curent, în combaterea leprei sînt relativ de dată recentă și în general își au locul alături de tuberculostatice, nu numai pentru că cei doi agenți ai respectivelor maladii, *Mycobacterium tuberculosis*, var. *hominis* și *M. leprae*, prezintă o serie de caracteristici citobiochimice apropiate, dar și pentru că unele medicamente cu acțiune tuberculostatică sînt foarte bune antileproase. Unul din exemple îl constituie chiar diafenilsulfona, produs excelent și de

bază în lupta contra leprei, dar înzestrat și cu o accentuată acțiune tubercolastică. Este de menționat însă, că această constatare nu are un caracter general și nu toate medicamentele antileproase sînt tuberculostatice, după cum nici situația inversă nu este obligatorie.

Lepra este una din bolile cele mai grave și chinuitoare, care netratată durează ani de zile pînă la moarte; este provocată de bacilul leprei (*Mycobacterium leprae*) sau bacilul lui Hansen.

Contaminarea în lepră se face prin piele, prin contact intim cu bolnavul, prin mucoasele respiratorii și prin inoculare accidentală; rar în mod indirect. Factorul favorizant pentru contaminarea și difuzarea acestei boli o constituie condițiile foarte grele de viață ale populațiilor nevoiașe din țările subdezvoltate, care trăiesc în mizerie.

Incubația este de lungă durată, ani de zile, iar sfîrșitul survine după circa zece ani. Cum s-a menționat, lepra este foarte răspîdită în special în regiunile calde ale tuturor continentelor, mult mai puțin în Europa și America de Nord. Bacilul leprei este destul de ușor de pus în evidență în secrețiile pielii și mucoaselor, leziunile leproase fiind invadate de un număr considerabil de bacili în stadiul optim al evoluției bolii [67], care așa cum s-a menționat, este foarte lentă, iar țesutul atacat, piele sau mucoasă, se îngroașe, capătă un luciu deosebit, se încrețește și, într-un stadiu mai avansat, infecția atacă și ramurile nervoase, provocînd atrofia regiunilor invadate, infecția extinzîndu-se și la oase. În faza finală, prin pierderi de substanță, pacientul sfîrșește prin a fi desfigurat. De aceea, bolnavii de lepră sînt internați în leprozerii, în cadrul cărora sînt izolați și tratați cu medicația respectivă.

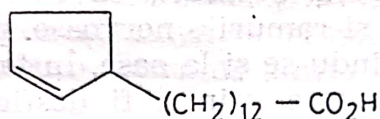
Deoarece există mai multe forme de lepră s-a realizat o clasificare, destul de amănunțită, cu descrierea și catalogarea fiecăreia, clasificare care se poate găsi în manualele de specialitate; am considerat că prezentarea în întregime a acestei clasificări ar depăși cu mult tema generală a cărții de față. Am renunțat deci de a o discuta, menționînd numai cele două mari grupe clasice ale leprei: tipul lepromatos și tuberculoid, binecunoscute. Lepra lepromatoasă este forma malignă a bolii, cu leziuni cutanate bogate în bacili, care, progresînd în diseminarea lor atacă trunchiurile nervoase periferice producînd, spre sfîrșit, sechele nervoase. Este forma cea mai des întîlnită, cu localizări pe față și pe membre, cu leziuni oculare, ce duc iremediabil la orbire. Într-un stadiu mai avansat se constată ulceratii ale septului nazal, care provoacă prăbușirea nasului. Ca stare generală, bolnavul pierde în greutate, este astenic, febra este intermitentă sau permanentă, sistemul osteoarticular este afectat și el, ca și cel nervos, dar cu manifestări mai discrete. Spre finalul stării cronice a bolii, se constată apariția unor tulburări trofice, ce duc la mutilări. Lepra tuberculoidă se consideră a fi o formă de obicei benignă și se poate prezenta sub diferite variante, dar în majoritatea cazurilor se produc sechele și invalidități.

Tratamentul chimioterapic al acestei boli grave n-a progresat aproape deloc pînă în zilele noastre. Pînă nu demult, tratamentul clasic era constituit din produse uleioase obținute din semințele unor arbori din familia Bixacee-Flacurtiacee, asupra cărora vom reveni imediat.

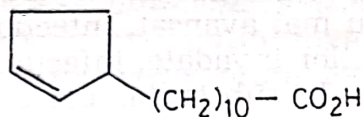
Unul din motivele stagnării nepermis de mult a chimioterapiei leprei, a fost dificultatea reproducerii acestei boli la animale, neputînd avea loc un studiu experimental al diferitelor substanțe naturale sau de sinteză. Această lacună esențială a durat pînă în 1960, cînd s-a reușit să se reproducă boala pe șoarece [61], [62], apoi pe șobolan și pe hamster [63], putîndu-se realiza și studia pe „modele farmacodinamice” proprietățile diferitelor produse.

Pînă la apariția acestor studii moderne, tratamentul, de pe cele cinci continente bîntuite de lepră, era redus la administrarea uleiului semințelor de Chaulmoogra, tratament total abandonat astăzi în țările evolute, dar menținut încă în unele țări din America de Sud, Africa, Asia și numai interesul istoric al singurului medicament contra leprei, întrebuițat de secole, ne-a îndemnat să prezentăm foarte succint acest produs natural.

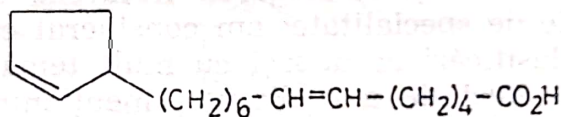
2.3.2.1. Oleuri grase (Oleul de Chaulmoogra etc. ...). Astfel, după locul geografic și după natura botanică, s-au obținut oleuri grase din semințele diferitelor specii botanice, căpătînd denumiri variate, dar care sînt amestecuri, în diverse proporții a acizilor grași pentaciclici nesaturați, acidul chaulmoogric, hidnocarpic, gorlic și cetochaulmoogric:



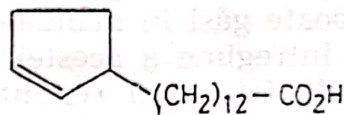
ACID CHAULMOOGRIC



ACID HIDNOCARPIC



ACID GORLIC



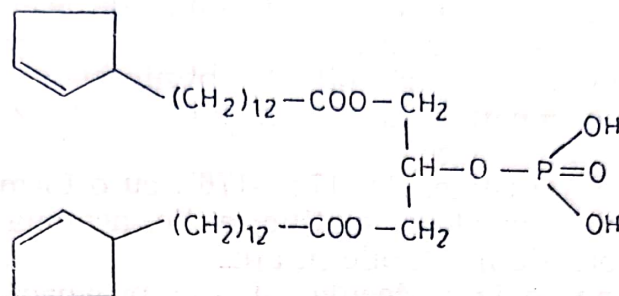
ACID CETOCHAULMOOGRIC

Oleurile care au servit în tratamentul leprei sînt obținute din numeroase specii din familia Bixacee-Flacurtiacee [64]. Astfel, oleiul de Chaulmoogra este obținut din semințele arborelui *Taraktogenos kurzii*, din regiunea estică a Indiei și din Birmania; oleiul de *Hydnocarpus*, din semințele speciilor de *Hydnocarpus wightiana*, arbore ce crește în sud-vestul Indiei, și *H. anthelmintica* cultivat în Indochina [65]; oleiul de Sapucainha este furnizat de semințele de *Carpotrache brasiliensis*, arbore din Brazilia; oleiul de Gorli este extras din semințele arborelui *Oncoba echinata* din Africa occidentală [66].

Acizii ciclopentenici manifestă o oarecare toxicitate legată de prezența dublei legături din ciclu, și care dispăre odată cu hidrogenarea catalitică a dublei legături.

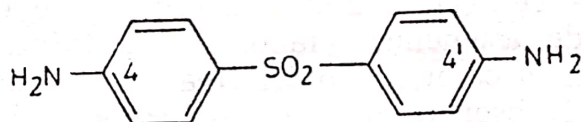
S-au preparat un foarte mare număr de derivați ai acestor acizi, dintre care cei mai frecvent administrați erau sărurile de sodiu și esterii etilici respectivi. Tot în scopul obținerii de derivați mai activi s-a realizat

esterificarea celor două funcțiuni alcool primar a acidului β -glicero-fosforic:

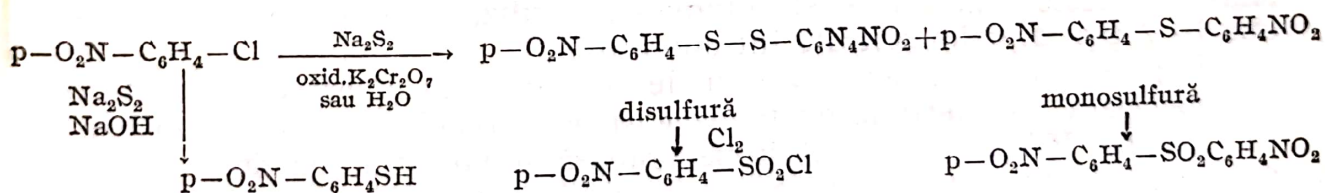


Deși activitatea farmacodinamică a substanțelor din seria acidului chaulmoogric, ca și a numeroșilor derivați preparați în scopul accentuării activității antileproase a fost studiată, acest obiectiv nu a fost atins, dovadă numărul extrem de mare al derivaților preparați dintre care nici unul nu s-a impus, ca și indicațiile pe care le dau studii recente care, califică drept nesigure activitatea acestor compuși [67] și chiar contestă activitatea lor, găsindu-se un număr de cincizeci total inactivi [68].

2.3.2.2. Diafenilsulfona, DDS, Dapsona, 4,4'diaminodifenilsulfona este una din substanțele de bază în combaterea leprei, fiind înzestrată cu activitate antibacteriană destul de eficace și față de infecția tuberculoasă.



Este unul din medicamentele cele mai eficace, întrebuințat în combaterea leprei. A fost preparat încă din 1908, de către Fromm și Wittmann prin tratarea p-clornitrobenzenului cu sulfura de sodiu, când se obține un amestec de 4,4'dinitrodifenil-mono și disulfură:



se formează un amestec de p-nitrobenzensulfoclorură și p-dinitrodifenil-sulfonă, din care se separă sulfona prin tratarea amestecului cu benzină, solvent în care nu este solubilă. Prin reducere se transformă în DDS.

Ulterior, repetarea acestei reacții la rece, conduce la un amestec de mai multe substanțe, așa cum s-a arătat mai sus, fapt care determină

schimbarea tehnicii de lucru, preparându-se 4-amino-4'-nitrodifenilsulfura, $p\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-S-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, compus care se reduce cu staniu și acid clorhidric la 4,4'-diaminodifenilsulfura sau tioanilina, $p\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-S-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$, intermediar acetilat cu acid acetic sau cu anhidridă acetică și transformat în 4,4'-diacetildiaminodifenilsulfura. Aceasta se oxidează cu bicromat de potasiu în mediu de acid sulfuric diluat, obținându-se sulfona respectivă, care prin hidroliză în mediu acid și apoi după alcalinizare, se transformă în D.D.S.

Dapsona formează cristale, P.t. $175\text{--}176^\circ$, cu o formă cristalină fuzionând la $180^\circ,5$, solubile în alcool metilic, etilic, acetonă și soluție diluată de acid clorhidric; practic insolubile în apă.

Substituții obișnuite în molecula DDS-ei provoacă pierderea activității; astfel, 2-hidroxi [81], 2-amino [82], 2-cloro [82], 3-metoxi, 2,2'-dicloro [83], 3,5-dicloro [83], sînt inactive. În cazul substituției 3-metil sau 2,2'-dihidroxi, activitatea este menținută, iar ultimul produs, avînd o configurație similară PAS-ului este mai tuberculostatic decît sulfona însăși. Cîțiva N-monoalchil derivați își mențin o activitate ridicată, în special substituțiile cu metil, etil, hidroxietyl, alil, și izopropil sînt aproximativ tot atît de active ca DDS-ul în vivo; în schimb, derivații n-propil, izobutil, carboximetil și izoamil sînt mai puțin activi [84], [85]. Cînd ambele grupe amino sînt înlocuite cu grupări hidroxil sau butiltio [82], activitatea este pierdută.

Deși foarte puțin solubilă, dapsona este suficient de bine absorbită de om. În organism se acetilează relativ încet, fiind excretată în majoritate pe cale urinară [95], în special sub formă de mono-N-glucuronidă.

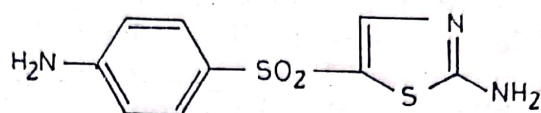
Este destul de toxică, chiar în doze moderate producînd tulburări ale sistemului nervos central. Toxicitatea cronică se caracterizează prin anemie hemolitică, de asemenea, cianoza constituind una din primele semne ale intoxicației la oameni. Toxicitatea mai scăzută a unor derivați se datorește atît unei absorbții mai reduse, cît și descompunerii incomplete la diafenilsulfonă; în schimb, derivații mai puțin toxici, sînt mult mai puțin activi.

Diafenilsulfona se administrează oral în doze de 25 la 50 mg pînă la 200 mg zilnic ca tratament inițial, doză care se poate modifica în funcție de gravitatea bolii și de felul cum bolnavul tolerează acest medicament. Dacă sulfonele nu sînt tolerate unul din medicamentele de valoare în aceste cazuri este streptomicina, utilizată pe perioade limitate, cîte 1—2 g pe zi, administrată intramuscular.

Dapsona în tratament are unele avantaje, în afară de activitatea sa superioară: este ieftină, nu permite apariția recidivelor, are proprietăți profilactice. Printre dezavantaje se notează imposibilitatea de a eradica complet infecția [96] determinată de bacilul Hansen, apoi intoleranța unor pacienți față de acest medicament ca și răspunsul destul de lent al pacienților la DDS. De asemenea la doza de 50 la 200 mg i.m. sau oral dă reacții secundare neplăcute cum sînt lepra nervoasă, hepatita, dermatita, fenomene oculare grave etc. [96].

Dapsona a fost inițial propusă ca tuberculostatic de către Rist și colab. [103], dar formează tratamentul de bază în lepră.

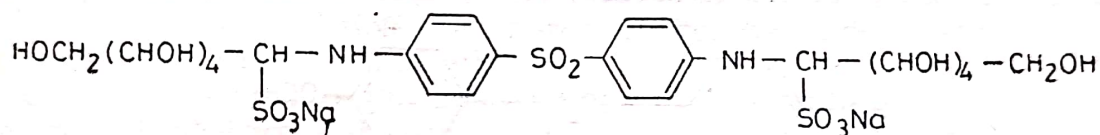
2.3.2.3. **Tiazolsulfona**, **Promisol** sau **4,2'-diamino-5'-tiazolilsulfona** [87] este cel mai activ produs



TIAZOLSULFONA

Activitate mai posedă mono [83], [88], [89] și bis-[89] bazele Schiff ale aldehidelor aromatice, derivații bisulfiteici ai aldehidelor.

2.3.2.4. **Glucosulfona** [90] sau **Promina**. Se poate administra intravenos câte 2—5 g zilnic dintr-o soluție sterilă de 40%, timp de șase zile;

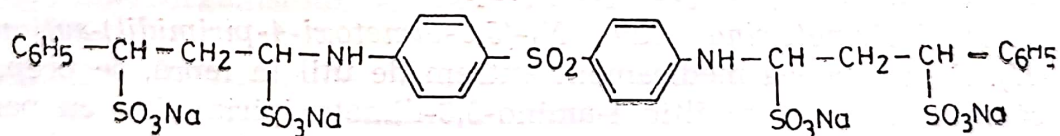


GLUCOSULFONA

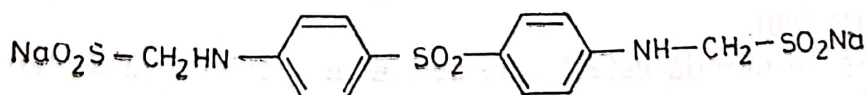
activitatea se pierde, dar se găsește la derivatul 4,4'-dihidrazinic și la 4,4'-bisazo [85]. O activitate apreciabilă este păstrată, când numai o singură grupare aminofenol din moleculă este înlocuită de către un amino-heterociclu.

2.3.2.5. **Solasulfona** [91], [92] de asemenea este activă sau alți derivați asemănători; cristale cu 5—7% apă, devenind anhidre la 110°, în vid.

2.3.2.6. **Aldosulfona** sau **Sulfoxona** [93], la 263—265° (desc.), după uscare la 100—110°; toți acești produși au activitate antileproasă evi-



SOLASULFONA



SULFOXONA

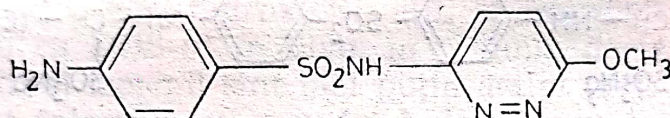
dentă, fiind înzestrați și cu calități tuberculostatice. Activitatea lor, atunci când sînt administrați pe cale orală, se datorește degradării, prin hidroliză acidă, in vivo, la sulfonă bază [94].

Solasulfona sau sulfetrona se administrează oral începînd cu o doză de 0,5 g de trei ori pe zi, doza crescînd cu 1—2 g săptămînal, pînă la cantitatea totală de 6—10 g, care este apoi administrată în continuare.

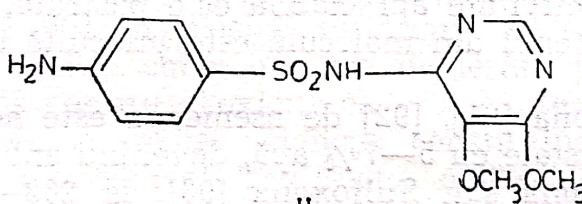
Promisolul, tablete a 0,5 g, se administrează la început în doza de 0,5 g de trei ori pe zi, care crește, după cîteva săptămîni la 6—8 g zilnic.

2.3.2.7. Sulfamidele cu acțiune antibacteriană. Au făcut obiectul unor studii în legătură cu activitatea lor asupra leprei și s-a dovedit că atît sulfanilamida, sulfapiridina cît și sulfatiazolul, prezintă o oarecare acțiune față de evoluția leprei experimentale la șoarece și șobolan, dar nici una din aceste substanțe nu a fost utilizată, în mod practic, în tratamentul leprei, decît pentru combaterea infecțiilor supraadăugate. În schimb, sulfamidele cu acțiune prelungită au găsit o utilă și eficace întrebuințare în combaterea acestei boli grave.

2.3.2.7.1. Sulfametoxipiridazina sau N_1 -(6-metoxi-3-piridazinil)sulfanilamida (I). Ca și derivatul acetilat corespunzător, au o acțiune pozitivă,



I



II

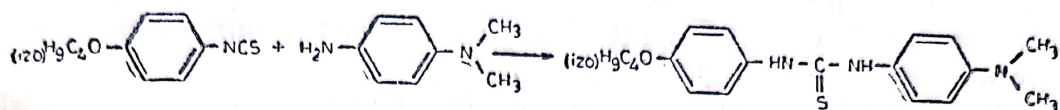
ameliorînd starea leproșilor [69], [70], [72].

2.3.2.7.2. Sulfametoxina sau N_1 -(5,6-dimetoxi-4-pirimidil)-sulfanilamida (II). De asemenea medicament extrem de util în lepră, se prepară făcînd să reacționeze 2-metiltio-4-amino-5,6-dimetoxipirimidina cu para-acetilaminobenzensulfoclorura, la temperatura de 20°, timp de 24 de ore. Se obține 2-metiltio-4-(p-acetilaminobenzensulfonamida)-5,6-dimetoxipirimidina, intermediar care în prezență de apă, carbonat de sodiu și Ni Raney, după ce se refluxează, se prelucrează în mod corespunzător obținîndu-se (II) [80].

Această sulfamidă este foarte activă în special față de lepră tuberculoidă (nodulară), producînd reacții favorabile excelente la doze unice săptămînale de 1,5—2 g [97]. De asemenea, rezultatele clinice sînt impresionante [98], ceea ce recomandă sulfametoxina, ca un medicament de preferat în combaterea leprei.

Tiocarbanilidele sînt reprezentate prin Tiambutosină sau 4-butoxi-4'-(dimetilamino) tiocarbanilida [72] și Etoxid.

2.3.2.8. Tiambutosina. A fost preparată de către Huebner și colab. [72] din p-butoxifenilisotiocianat și p-dimetilfenilendiamină.



Activitatea antileproasă a acestui produs a fost testată în Nigeria de către T. F. Davey în anul 1957, atribuindu-i o accentuată activitate în lepra umană [73].

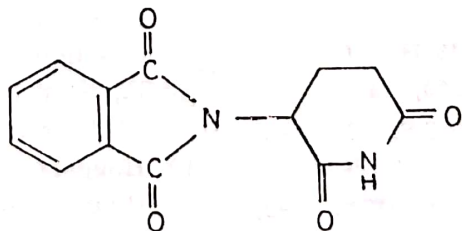
2.3.2.9. Etoxid sau 4,4'-[di(p-etoxifenil)]-tioureea. Este un bun medicament pentru combaterea leprei (vezi tiocarbanilidele tuberculostatice). În lepră preparatul se administrează în doze crescînde în decursul a 40 de săptămîni: în prima săptămîină de trei ori pe zi cîte 0,1 g, în a doua săptămîină doza dublă, apoi se mărește la 0,3 g de trei ori pe zi, timp de 20 de săptămîni. Dacă toleranța este bună, doza poate ajunge la 1,5 g sau chiar mai mult. În cursul tratamentului se recomandă a se face o zi pe săptămîină pauză. După terminarea primei perioade, tratamentul se reia după o întrerupere de 30 zile.

Ca reacții secundare pot apare, cefalee, febră, tulburări gastrointestinale, reacții alergice cutanate, anemie hipocromă. În aceste cazuri se micșorează dozele sau se întrerupe tratamentul; în cazuri de anemie hipocromă se administrează preparate de fier și cianocobalamină. Alergiile se combat cu antihistaminice.

2.3.2.10. Carbanilidele. Cum este dietoxicarbanilida, [74], [75] și 4,4'-diizopentoxicarbanilida [16] s-au dovedit a fi substanțe cu o activitate în lepră; sînt fără valoare ca tuberculostatice.

Tiosemicarbazonele nu au o activitate destul de clară. Unii cercetători le găsesc active, alții dimpotrivă, fără activitate, cum este cazul p-acetamidobenzaldehidtiosemicarbazonei sau tiacetazonei; un inconvenient al acestei substanțe constă în faptul că în tratamentul de mai lungă durată microorganismul devine rezistent și încep să apară efectele toxice [77].

2.3.2.11. Glutarimide. Se mai poate menționa activitatea de ameliorare rapidă în lepra umană a talidomidei sau N-(2,6-dioxo-3-piperidinil)-ftalimidei, Contergan [99], [100]. Substanță cu acțiune sedativă și hipnotică, dar care a dat naștere la focomelii, accidente grave, copii anormali,



cu lipsa membrelor, în special a brațelor, ca rezultat al administrării acestui produs femeilor în primele luni ale sarcinii.

2.3.2.12. **Coloranți bazici.** De asemenea, este de remarcat activitatea unor coloranți bazici, dintre care 2,5-dicloranilina-3-izopropiliminofenazina, substanță care, în lepra umană, a dat rezultate promițătoare [78], cu atât mai mult cu cât, avînd și o acțiune antiinflamatoare, combate frecvența și severitatea reacțiilor bolii.

2.3.2.13. **Antibioticele.** Acțiunea antibioticelor a fost examinată și în lepră; în general, această clasă de substanțe nu s-a dovedit a fi activă, nici un antibiotic nu este utilizat în mod practic în tratamentul leprei.

Totuși se semnalează activitatea pozitivă a streptomicinei față de șoarecele infectat cu *M. leprae*; în același sens acționează și dihidrostreptomicina. Nici unul din aceste două antibiotice nu se pot compara cu activitatea sulfonelor; în plus, animalele nu pot suporta un tratament îndelungat din cauza toxicității. Streptomicina poate servi ca medicament ajutător în cazurile în care diafenilsulfona și sulfonele în general, nu sînt suportate de bolnavi.

Cicloserina este activă în lepră, mai ales în fazele inițiale ale bolii, pe care o ameliorează în mod rapid, dar și acest antibiotic nu permite tratamente îndelungate din cauza apariției fenomenelor toxice [79].

Hidroxitetraciclina și clortetraciclina au dat unele bune rezultate în combaterea leprei umane [79], dar fără însă să constituie veritabile medicamente cu acțiune antileproasă.

S-au realizat foarte multe substanțe care s-au studiat pentru eventuala lor acțiune antileproasă, dar relativ foarte puține se întrebuintează cu succes în combaterea acestei boli.

BIBLIOGRAFIE

1. Rachavan M., Iyer B. M., Guya P.C., Current Sc., (India), 1949, 18, 75, in Lebeau P. și Janot M. M., *Traité de Pharmacie Chimique*, vol. III, Ed. Masson, et. Co., Paris, 1955—56, p. 1443.
2. Ullmann P., Wagner C., Lieb., Ann., 1907, 335, 349.
3. Albert A., Linnel W.H., J. Soc. Chim. Industr., 1936, 55, 54.
4. Wenis E., Gardner T.S., J. Am. Ph. Assoc., 1949, 38, 9.
5. Bernheim F., Science, 1945, 92, 204.
6. Lehmann J., Lancet, 1946, 1, 14; Svenska Lacartid., 1946, 43, 2029, în Lebeau P., Janot M.M., loc. cit., vol. III, p. 1442.
7. Domagk G., Behnisch R., Mietzsch F., Schmidt H., Naturwiss, 1946, 33, 315.
8. Behnisch R., Mietsch F., Schmidt H., Angew. Chem., 1948, 60, 113.
9. Ratsimamanga A.R., Buu-Hoï N.P., Deschamps G., Le Bihan H., Binon F., Nigeon-Dureil M., C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 354.
10. Hoggart E., Martin A.R., Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 454.
11. McFadyen, Stevens T.S., J. Chem. Soc., 1936, 584.
12. Fox H.H., Science, 1952, 116, 129.

76. Griffiths F.G., *Leprosy Rev.*, 1965, 36, 23, in Burger A., loc. cit., p. 469.
77. Lowe J., *Lancet*, 1954, 2, 1065.
78. Brouet G., Marche J., Rist N., Chevallier J., Le Meur G., *Am. Rev. Tuberc.*, 1959, 79, 6.
79. Doull J.A., *J. Am. Med. Assoc.*, 1960, 173, 363.
80. Brevet Belgian nr. 618639—1962, p. Hoffmann-Laroche, in C.A., 1963, 59, 7540 c.
81. Youmans G.P., Doub L., *Am. Rev. Tuberc.*, 1946, 54, 287.
82. Youmans G.P., Feldman W.H., Doub L., *Am. Rev. Tuberc.*, 1946, 54, 295.
83. Freedlender B. L., French F. A., *Am. Rev. Tuberc.*, 1946, 56, 360.
84. Smith M.I., Jackson E.L., Bauer H., *Ann. N. Y. Ac. Sc.*, 1949, 52, 704.
85. Gupta S.K., Mathur I.S., *Arch. Int. Pharmacol.*, 1955, 10, 113.
86. Takeda Y., Okano M., Hattori T., Maejima Y., Miura Y., *Japan J. Exptl. Med.*, 1951, 21, 257—270, in C.A., 1952, 46, 8252.
87. Feldman W.H., Hinshaw H.C., Mann F.C., *Am. Rev. Tuberc.*, 1944, 50, 418.
88. Freedlender B.L., Frenche F., *Proc. Spc. Exptl. Biol. Med.*, 1946, 63, 361.
89. Callomon F.T., Raiziss G.W., *Am. Rev. Tuberc.*, 1946, 53, 374.
90. Feldman W.H., Mann F.C., Hinshaw H.C., *Am. Rev. Tuberc.*, 1942, 46, 187.
91. Brownlee G., Green A.F., Woodbine M., *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 15.
92. Brownlee G., Kennedy C.R., *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 29.
93. Callomon F.T., *Am. Rev. Tuberc.*, 1943, 47, 97.
94. Burser A., *Medicinal Chemistry*, Ed. III, John Wiley Interscience, N.Y., 1970, loc. cit., p. 425.
95. Ellard G.A., *Brit. J. Pharmacol.*, 1966, 26, 212.
96. Peter, F.M., Sah P.P.T., Peoples S.A., Kwan S.T., Hamilton S., Sah J., *Arzneimittel Forschg.*, 1967, 17, 425.
97. Languillon J., Clary J., *Presse Médic.*, 1964, 72, 3804.
98. Wilkinson F., Santabaya E., Gago J., *Bul. al. 5-a Congres de Chimio-terapie*, Viena, 1967, p. 733.
99. Sheskin J., *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1965, 6, 303.
100. Sheskin J., Convii J., *Hautarzt.* 1966, 17, 598, in Burger A., loc. cit., p. 469.
101. Buu-Hoï N. P., *Conferință la Coloc-viul asupra tuberculozei și pneu-mologiei*, Bruxelles, 1962.
102. Winkelmann E., Wagner W.H., Hilmer H., *Arzneimittel Forschg.*, 1969, 19, 543 și 719; idem, *Brevete ger-mane nr. 1232964—1967 in C.A.*, 1967, 67, 21832 și nr. 1169943—1964, in C.A., 1964, 61, 9505.
103. Rist N., Bloch F., Hamon V., *Ann Inst. Pasteur*, 1940, 64, 203.
104. Mayer R.L., Eisman P.C., Konopka E.A., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1953, 82, 769.
105. Mayer R.L., Eisman P.C., Konopka E.A., *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 121, 130.
106. Jones P.O., Jenkins D.E., Yin S.C., *Amer. Rev. Tuberc.*, 1956, 74, 468.
107. Mayer R.L., Eisman P.C., Konopka E.A., Gisi T.A., *Amer. Rev. Tu-berc.*, 1958, 77, 694, 703.
108. Doub L., Youmans G.P., Youmans D.P., *Amer. Rev. Tuberc.*, 1958, 77, 301.
109. Aumüller W., Norner R., Kimmig J., *Ber.*, 1952, 85, 70.
110. Huebner C.F., Scholz C.R., *Pat. Amer.*, 2. 702. 821—1955, C.A., 1955, 49, 11701.
111. Mayer R.L., *Rev. Med. France*, 1941 (Nov.—Dec.), 3—19.

112. Harned R.L., Hidy P.H., La Baw E.K., Antibiot. Chemotherap., 1955, 5, 204, in Burger A., N. Y., 1970, loc. cit., vol. I. p. 349.
113. Kuehl F.A.jr., Wolf F.J., Trenner N.R., Peck R.L., Buchs R.P., Putter I., Ormond R., Lyons J.E., Chalet L., Howe E., Hunnewell B.D., Downing G., Newstead E., Folkers K., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 2344, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit. vol. I., p. 349.
114. Hidy P.H., Hodge E.D., Young V.V., Harned R.L., Brewster G.A., Phillips W.F., Runge W.F., Stavely H.E., Pohland A., Boaz H., Sullivan H.R., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 2345, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit. vol. I., p. 349.
115. Freerksen E., Bönicke R., Rosenfeld M., Arzneimittel Forsch., 1963, 13, 722, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit., vol. I., p. 434.
116. Trnka L., Kuska J., Havel A., Chemotherapia, 1965, 9, 158, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit. vol. I.
117. Havel A., Trnka L., Kuska J., Chemotherapia, 1965, 9, 168, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit. vol. I.
118. Goris A., Liot A., Pharmacie Galénique, Ed. Masson et C°, vol. II., p. 1367, Paris, 1939.
119. Anastasatu C., Cum tratăm tuberculoza pulmonară, Ed. Medicală, p. 116, București—1968.
120. Anastasatu C., Bercea O., Kaufman S., Terapia tuberculozei pulmonare, Ed. Medicală, p. 9—20, București, 1973.
121. Bercea O., in Anastasatu C., Bercea O., Kaufman S., loc. cit. p. 120 și p. 129.
122. Thomas J.P., Baughn C.O., Wilkinson R.G., Shepaerd R.G., Am. Rev. Resp. Dis., 1961, 83, 891 in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit., vol. I., p. 439.
123. Kushner S., Dalalian H., Sanjurjo J.L., Bach F.L.Jr., Safir S.R., Smith V.K., jr., Williams J.H., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 3617, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit., vol. I. p. 434.
124. Malone L., Schurr A., Lindh H., McKenzie D., Kiser J.S., Williams J.H., Am. Rev. Tuberc., 1952, 65, 511, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit. vol. I. p. 435.
125. Rogers E.F., Leanza W.J., Becker H.J., Matzuk, A.R., O'Neill R.C., Baso A.J., Stein G.A., Solotorovsky M., Gregory F.J., Pfister K., III, Science, 1952, 116, 253, in Burger A., N.Y., 1970, loc. cit. vol. I.

2.4. MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN COMBATEREA MALADIILOR PROVOCATE DE PROTOZOARE

Infecțiile determinate de protozoare sînt foarte numeroase, incontestabil maladia fiind dintre cele mai răspîndite. Dar aproape tot așa de larg răspîndită în țările tropicale și subtropicale din Africa, Asia și America sînt și alte boli, care fac victime serioase printre oameni și printre animalele domestice. Printre acestea, dintre cele mai importante, se citează tripanosomiaza sau boala somnului și leishmanioza.

De o mare răspîndire, în special la femei, bolnave într-o proporție foarte ridicată este *tricomoni* *az* *u*rogenitală determinată de protozoarul *Trichomonas vaginalis*; o specie vecină a acestui protozoar, *Trichomo-*

nas intestinalis, localizat în cecum, provoacă *tricomoniaza intestinală*, parazitoză benignă și fără urmări deosebite.

De asemenea, populațiile care consumă apă infectată cu un protozoar rizopod, amiba *Entamoeba histolitica*, se contaminatează cu acest microorganism, producând sindromul dizenteric, caracterizat prin dureri abdominale, scaune numeroase, sanguinolente, tensiune etc.

Coccidioza este o boală care atacă păsările de casă și animalele domestice, cornutele și oile, foarte afectate de această contaminare, care, dacă nu este tratată conduce la pierderi economice destul de serioase.

Alte boli, datorate contaminării cu protozoare, mai puțin răspândite ca cele menționate mai sus, sînt *babesiozele* sau *piroplasmozele* ca și *anaplasmozele*, *toxoplasmozele* etc, sînt toate în amănunt descrise în lucrări de specialitate.

2.4.1. ANTIMALARICE

Malaria, una dintre cele mai vechi afecțiuni cunoscute, are un caracter endemic pe regiuni întinse ale globului pămîntesc. Ea a fost un factor determinant în evoluția civilizației umane. Agentul patogen este hematozoarul palustru, descoperit de Laveran în anul 1880. Este produsă de patru specii de protozoare din genul *Plasmodium*, familia *Plasmodidae* dintre care: *Pl. vivax*, produce forma terță benignă, ciclul de dezvoltare al parazitului fiind de 48 de ore, iar accesul de frisoane și febră se repetă la două zile; *Pl. falciparum* determină forma malignă, ciclul de dezvoltare fiind de 36—48 ore, accesele apărînd la intervale neregulate zilnic sau la două zile, *Pl. malariae* este agentul formei cvartă, ciclul evolutiv fiind de 72 de ore, astfel încît accesul febrei apare la 4 zile. Ca rezultat al unei infecții cu mai multe specii de parazit pot apare și forme mixte.

Vectorul agentului patogen este femela unui țîțar aparținînd genului *Anopheles*.

Pentru reproducția și ciclul de viață al plasmodiilor, omul este o gazdă intermediară în care parazitul își îndeplinește ciclul asexuat și se reproduce printr-un proces de schizogonie. Ciclul asexuat începe atunci cînd un țîțar infectat introduce prin înțepătură, odată cu saliva sa, și sporozoiți în organismul omului. Acești sporozoiți, vizibili o jumătate sau o oră după infecție, dispar și apoi se localizează în celulele ficatului unde cresc, se segmentează și suferă diviziunea asexuată, formînd un plasmodiu multinucleat, care va da merozoiți. Între a 8-a și a 12-a zi de la infecție, celulele infectate se rup, punînd în libertate merozoiți; în acest timp bolnavul nu prezintă nici un simptom caracteristic malariei. Desfășurarea ciclului de dezvoltare, astfel prezentată, constituie faza preeritocitară.

O parte din merozoiți intră în hematii, alții sînt distruși de fagocite, o altă parte își continuă diviziunea asexuată în celulele hepatice. Această fază, care se petrece deci tot în ficat, ca și faza precedentă, preeritocitară, este cunoscută sub denumirea de fază *exoeritocitară*.

Merozoiții puși în libertate, nepigmentați, sînt luați de torentul circulator și, în această situație, ei invadează hematiile, iau forma circulară a citoplasmei cu un nucleu excentric, formînd trofozoiții. Din acest moment o parte a ciclului de dezvoltare a parazitului are loc în sînge.

Trofozoiții cresc, se pigmentează în detrimentul hemoglobinei din hematii, umplu toată cavitatea eritrocitelor, se divid și se transformă în schizonti.

Ca urmare a creșterii și diviziunilor care se succed, eritrocitele pot fi distruse, cînd eliberează în sînge un mare număr de merozoiți. moment care coincide cu apariția frisoanelor caracteristice malariei, însoțite de febră ridicată, datorită eliberării pigmentului proteinelor străine și a produselor celulare. Merozoiții eliberați invadează din nou hematiile și procesul de schizogonie este repetat. Această secvență a stadiului de dezvoltare este cunoscută sub denumirea de fază endoeritrocitară. După un număr variabil de cicluri, unii merozoiți care invadează eritrocitele, încetează să mai urmeze calea asexuată de reproducere și se diferențiază în celule sexuate, masculine și femele, cunoscute sub denumirea de gametocite. Acestea cresc, nu se mai divid și nu produc simptomele malariei. Rămîn în sîngele purtătorilor umani pînă cînd sînt luați prin înțepătură de femela țîntarului, care după 1—3 săptămîni devine puternic infectată, constituind vectorul și gazda definitivă în care se desfășoară ciclul sexuat. Dezvoltarea fazei sexuate are deci loc în corpul țîntarului. Fecundarea are loc în stomacul insectei, prin formarea unui ou, după ce formele sexuate au suferit unele modificări premergătoare, apoi se transformă în zigoți și oochinet. Acesta se divide de mai multe ori formînd un oocist și cînd ajunge la maturare pune în libertate sporozoiții în toate celulele țîntarului și mai ales în celulele și canalele glandei salivare. Prin înțepătura pe care țîntarul o produce omului, sporozoiții sînt eliberați în sîngele victimei și ciclul asexuat reîncepe.

Lupta contra malariei se desfășoară pe mai multe căi și anume:
prin distrugerea larvelor țîntarilor cu D.D.T., hexaclorociclohexan și alte insecticide, precum și prin creșterea masivă a peștișorilor care se hrănesc cu larvele țîntarilor;

dezanofelizarea cu ajutorul insecticidelor;
prevenirea înțepăturilor cu ajutorul insectifugelor;
chimioterapia corectă a infecțiilor cu medicamente antimalarice.

Chimioterapia antimalarică ia un aspect mai deosebit, deoarece nu se cunoaște încă un medicament care să acționeze asupra tuturor etapelor de dezvoltare ale parazitului și nici diferitele specii de *Plasmodium* nu sînt la fel de sensibile față de același agent terapeutic. Se urmărește: profilaxia cauzală, tratamentul supresiv, combaterea accesului clinic, cura radicală și terapia gametocidă.

Prin profilaxia cauzală se previne infecția prin acțiune asupra sporozoizilor sau asupra stadiilor pre- și exoeritrocitare de dezvoltare ale parazitului și transmiterea mai departe a malariei la țîntar. Se folosește pentru aceasta de obicei chinina, clorochina și mepacrina. Profilaxia

trebuie continuată atîta timp cît individul rămîne într-o regiune unde malariea este endemică.

Prin tratamentul supresiv se înțelege inhibiția stadiului eritrocitar de dezvoltare al paraziților, prin aceasta manifestările clinice ale bolii fiind înlăturate. Se folosește, pamachina, primachina, proguanilul și pirimetamina.

Combaterea accesului clinic se poate face administrînd bolnavului chinină, clorochină, mepacrină, proguanil sau pirimetamină. Aceste medicamente întrerup ciclul schizogonic eritrocitar al parazitului malariei.

Cura care urmărește eradicarea atît a paraziților eritrocitari cît și a celor exoeritrocitari ai infecției instalate, se poate face printr-un tratament combinat de chinină cu plasmochină, sau clorochină cu plasmochină, medicamente care acționează sinergic.

Terapia gametocidă urmărește distrugerea formelor sexuate ale paraziților malariei din sînge, bolnavul devenind astfel neinfecțios pentru țînțar, distrugîndu-se sursa de contaminare.

2.4.1.1. Derivați naturali. Alcaloizi.

2.4.1.1.1. *Chinina*. Acest produs natural este principalul alcaloid izolat din coaja diferitelor specii de *Cinchona* (fam. Rubiaceae) unde se găsește alături de alți vreo 25 de alcaloizi mai puțin importanți. În stare anhidră constituie o pulvere cristalină, albă, cu gust amar, cu P.t.=177°. Un gram se dizolvă în 1900 ml apă rece, în 760 ml apă la fierbere, în 0,8 ml alcool, 80 ml benzen, 1,2 ml cloroform, 250 ml eter, insolubilă în eter de petrol. Este levogiră $[\alpha]_D -169^\circ$ (sol. 2% în alcool).

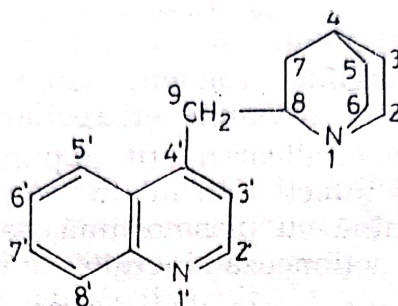
Cristalizată cu trei molecule de apă, este o pulvere microcristalină eflorescentă, cu P.t. 57°. În aer pierde o moleculă de apă; prin uscare pe acid sulfuric pierde două molecule de apă și prin încălzire la 125° devine anhidră.

Soluția apoasă are reacție alcalină. Cu acizii diluați formează săruri.

Se obține prin extracție din scoarța arborilor din genul *Cinchona* și în special din *Cinchona officinalis*, care conține aproximativ 8% alcaloizi, precum și două alte specii care însă conțin numai 1—4%. Cantitatea de chinină din scoarță mai variază cu climatul, solul, vîrsta arborelui etc. Scoarța pulverizată se alcalinizează cu lapte de var și alcaloizii puși în libertate se extrag cu benzen. Prin tratarea extractului obținut cu acid sulfuric, din soluție se depune sulfatul de chinină, care mai conține ca impurități sulfat de cinconină, cinconidină și alți alcaloizi cu structură apropiată. Purificarea se face prin decolorare cu cărbune animal și cristalizare fracționată. Pentru separarea de ceilalți alcaloizi se poate folosi și metoda cromatografică.

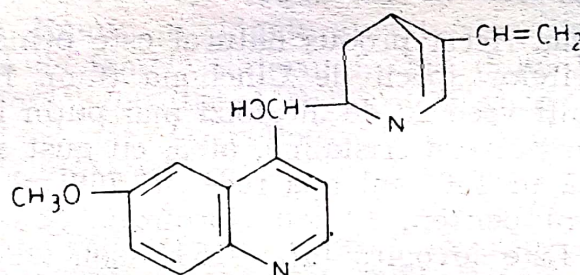
În operațiile de preparare și purificare, chinina bazică se prezintă cu aspect cazeos. Compusul obținut prin precipitare cu amoniac dintr-o soluție apoasă de sulfat neutru de chinină, lăsat 24 de ore în apele mușe, se hidratează luînd aspect cristalin.

Constituția acestui alcaloid a fost stabilită atât prin reacții de degradare pînă la compuși cunoscuți și a fost confirmată prin spectre în I.R. și prin sinteză. Nucleul de bază al alcaloizilor din Cinchona este rubanul care, la rîndul său, este format prin unirea unui rest chinolinic cu un rest chinuclidinic, prin intermediul unei grupări metilenice:



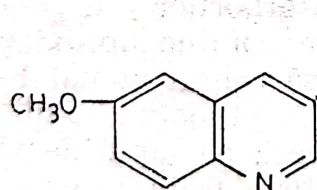
RUBANUL

Chinina corespunde 3-vinil-9-hidroxi-6'-metoxirubanului cu următoarea structură:

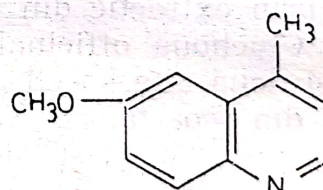


CHININA

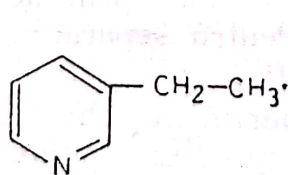
O primă indicație cu privire la structura acestui alcaloid a fost obținută prin topire alcalină cu hidroxid de potasiu. Printre produșii de scindare rezultați au fost izolați 6-metoxichinolina, 6-metoxilepidina, 3-etilpiridina și 3-etil-4-metilpiridina.



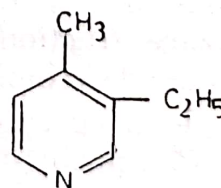
6-METOXICHINOLINA



6-METOXILEPIDINA

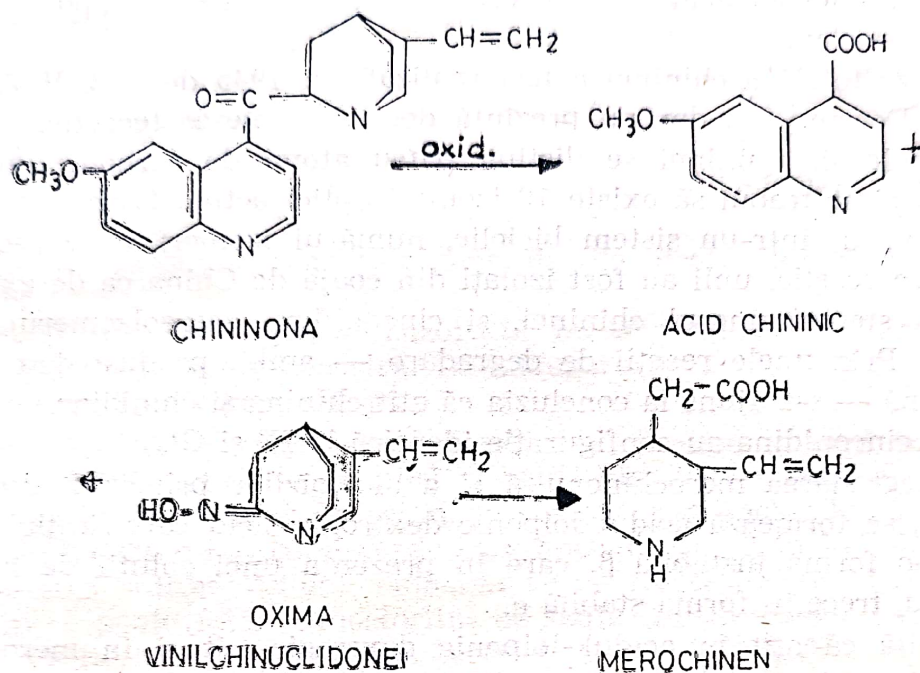


3-ETILPIRIDINA

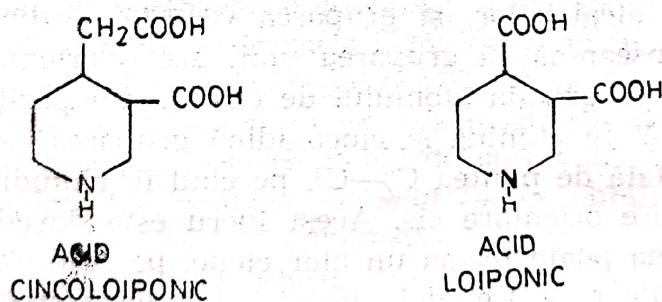


3-ETIL-4-METILPIRIDINA

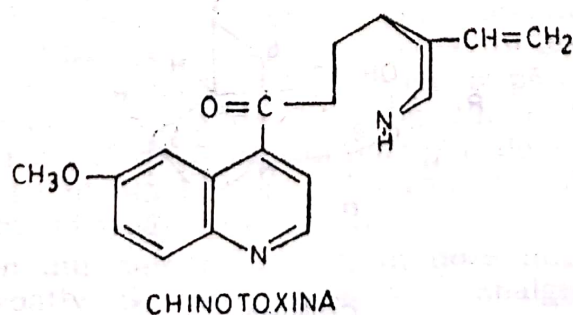
Prin oxidare menajată, gruparea hidroxil se transformă în cetonă, obținându-se chininona, care prin degradare cu nitrit de amil și etoxid de sodiu conduce la acidul chininic și oxima vinil-chinuclidonei. Prin hidroliza alcalină a acestei oxime se obține merochinen:



Merochinenul este un derivat piperidinic. Prin oxidarea sa cu permanganat de potasiu se obține acidul cincoloiponic și acidul loiponic:



Prin fierbere cu acid sulfuric, acid acetic sau în prezența unui oxiacid, peste 100°, funcția de alcool secundar al chininei se transformă



în funcție cetonică și concomitent nucleul chinuclidinic se rupe. Se obține astfel chinotoxina care, este mult mai toxică decât chinina.

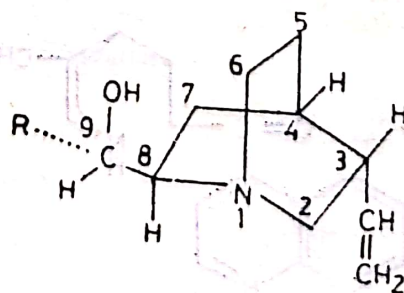
În prezența hidracizilor, această degradare nu se produce așa încît sărurile chininei cu acid clorhidric sau cu acid bromhidric pot fi sterilizate la autoclav.

Sinteza totală a chininei a fost realizată în 1945 de R.B. Woodward și W. E. Doering [1], dar nu prezintă decît un interes teoretic.

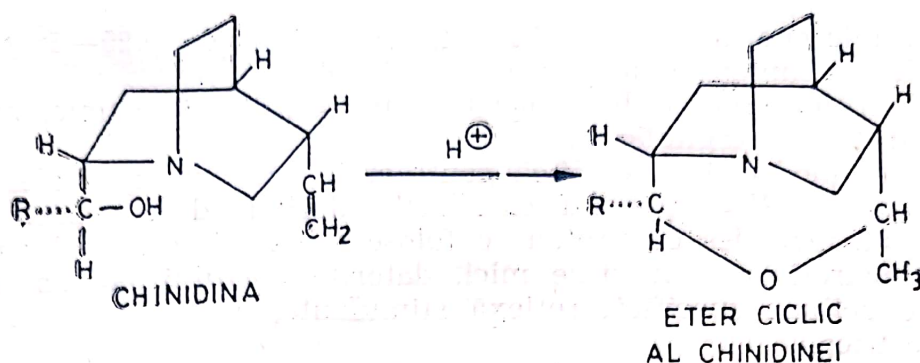
În molecula chininei se disting patru atomi de carbon asimetrici, 3, 4, 8, 9, și ar trebui să existe 16 izomeri optici activi. Carbonul 4 fiind însă imobilizat într-un sistem biciclic, numărul izomerilor se reduce la opt. Dintre aceștia, unii au fost izolați din coaja de China ca de exemplu: chinidina, stereoizomerul chininei, și cinconidina, stereoizomerul cinconinei etc. Prin unele reacții de degradare — ambii produși dau aceeași chinotoxină — s-a ajuns la concluzia că atît chinina și chinidina cît și cinconina și cinconidina au configurație identică la C³ și C⁴.

La degradarea merochinenului și a alcaloizilor principali din coaja de China, se formează acidul loiponic dextrogir, acid care, inițial se obține într-o formă instabilă β , care în prezența unei soluții de hidroxid de potasiu, trece în forma stabilă α .

Rezultă că atît în acidul loiponic dextrogir, cît și în merochinen, catenele laterale, respectiv din pozițiile 3 și 4 ale inelului piperidinic, se găsesc în poziția cis. Deoarece gruparea acidă COOH din poziția 3 a acidului cincoloiponic dextrogir a provenit, în urma degradării, din gruparea vinil a alcaloizilor, și gruparea CH₂COOH din poziția 4 din puntea C⁷—C⁸, înseamnă că gruparea vinil are o orientare cis față de puntea C⁷—C⁸. Configurația atomului de carbon din poziția 8 are o importanță deosebită. În chinină și cinconidină gruparea legată de C⁸ are orientarea trans față de puntea C²—C³, pe cînd în chinidină și cinconină aceeași grupare are orientare cis. Acest lucru este dovedit și de faptul că numai chinidina poate forma un eter ciclic, pe cînd chinina nu poate forma un astfel de eter. Cei doi alcaloizi au deci următoarele formule stereochemice în care R reprezintă restul chinolinic:



CHININA



Chinina răspunde reacțiilor generale ale alcaloizilor și dă și reacții specifice.

Reacții de fluorescență. Dizolvată în acid sulfuric diluat, chinina prezintă o fluorescență albastră. La adăugare de acid clorhidric sau, cloruri alcaline, fluorescența dispăre.

Reacția taleochininică. După dizolvarea chininei în acid sulfuric diluat, se adaugă apă de brom pînă la dispariția fluorescenței și apoi amoniac în așa fel încît să se obțină două straturi suprapuse; la zona de contact se formează o colorație verde care apoi difuzează în lichid. La adăugare de acid sulfuric diluat, culoarea verde trece în roșu. În locul apei de brom se poate folosi hipocloritul de sodiu sau de calciu, sau apa oxigenată. La fierbere sensibilitatea reacției este de 1/100000.

Reacția eritrochininei. La o soluție de chinină în acid sulfuric se adaugă apă de brom pînă la precipitare completă, apoi se adaugă o soluție de hexacianoferrat (II) de potasiu, $K_4Fe(CN)_6$, pînă la redizolvarea precipitatului și se alcalinizează cu carbonat de amoniu, borax sau fosfat de sodiu. Se obține o colorație roșie, care trece cu încetul în verde.

Reacția herapatitei. La o soluție de chinină în acid sulfuric se adaugă acid acetic, se încălzește și se adaugă o soluție alcoolică de iod. La răcire apare un precipitat verde închis de sulfat de iodchinină.

Reacția lactică. La încălzire cu acid lactic, chinina dă mai întîi o colorație galbenă, care trece apoi în roșu.

Chinina se dozează acido-bazic, folosind ca indicator albastrul de bromtimol, roșu de metil sau p-nitrofenolul.

Acțiunea cea mai importantă a chininei este cea antimalarică mai ales asupra hematozoarului palustru și în special asupra formelor asexuate tinere de *Pl. vivax*, *Pl. malariae*. Se administrează în doze de 1—2 g pe zi, repartizat în 2—3 reprize, cu 5—6 ore înaintea acceselor; tratamentul se continuă pînă la încetarea lor, după care se administrează 2—3 zile pe săptămînă timp de 5—6 săptămîni. Este rareori folosită singură, de obicei se asociază cu antimalarice de sinteză, în special cu derivați ai 8-aminochinolinei în cura radicală, în infecțiile cu *Pl. vivax* cu recăderi. Se administrează și preventiv.

Asupra sistemului nervos central, în doze mici, este un excitant, în doze medii sedativ. Se întrebuițează ca analgezic și antitermic în

nevralgii, migrene, asociat cu hipnotice, în doze de 0,25—1 g pe zi. Copiilor li se administrează doze mult mai reduse.

Este un depresor cardiac folosit în tachicardie și aritmie, mai ales după un tratament digitalic.

În doze moderate intensifică contracțiile uterului, mai ales atunci când este gravid. Nu acționează ca abortiv, decât în doze toxice.

Asociată mai ales cu uretan se folosește ca sclerozant al varicelor.

Administrată oral, în doze mici, datorită gustului său amar poate provoca o acțiune specifică, reflexă stimulantă, asupra secrețiilor salivare și gastrice.

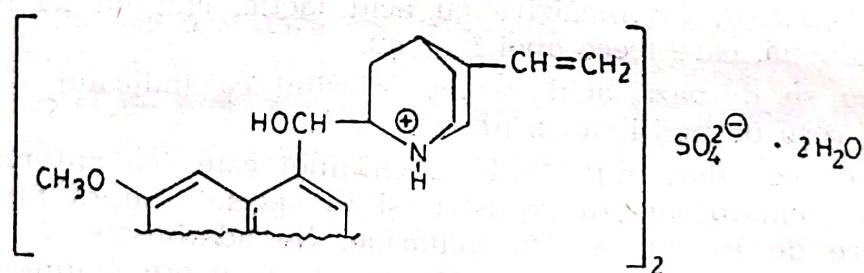
Este contraindicată femeilor gravide și celor care alăptează, de asemenea, este contraindicată în astenia miocardului. Chiar în doze terapeutice produce la unele persoane intoleranțe manifestate prin tulburări ale organelor de simț, tulburări digestive, erupții cutanate, albuminurie, hemoglobinurie. În doze mari este toxică.

Se administrează oral sau intramuscular în soluții uleioase, asociat cu camfor. Se poate administra și în supozitoare.

În asocieri trebuie să se țină seama că este incompatibilă cu fenacetina, ureea, mentolul, antipirina etc., cu care dă amestecuri umede sau lichide.

Fiind un alcaloid bibazic poate da două feluri de săruri: bazice și neutre, după cum este combinată cu una sau două molecule de acid monobazic. Sărurile neutre sînt mai solubile în apă decât cele bazice, dar acestea din urmă sînt cele mai întrebuintate. Toate sărurile au acțiunea chininei, unele prezintă însă acțiune terapeutică specifică, datorită anionului, ca de exemplu: bromhidratul de chinină este sedativ, glicerofosfatul este tonic al sistemului nervos, valerianatul este antispasmodic, iodobismutatul are acțiune specifică bismutului.

2.4.1.1.1. Sulfat de chinină, Sulfat bazic de chinină. Compus cristalizat acicular, cristale mătăsoase sau pulvere albă cristalină, fără miros și cu gust foarte amar. Se îngălbenește sub influența luminii. Este greu solubil în apă rece, solubil 1/35 în apă fierbinte, greu solubil în alcool,

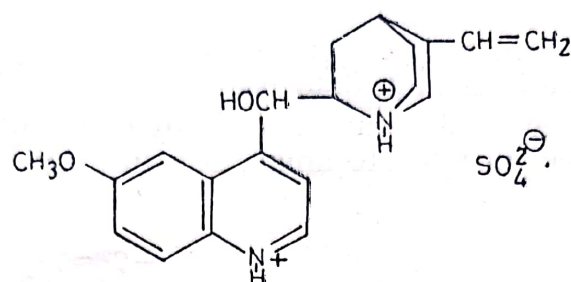


SULFAT DE CHININA

aproape insolubil în eter și cloroform. Soluția apoasă saturată are reacție neutră sau slab alcalină. Este levogiră. Se obține prin tratarea chininei cu acid sulfuric. Sarea de chinină este cea mai folosită. Se administrează 0,25—3 g pe zi și la copii 0,05 g pe an vîrstă, în supozitoare.

2.4.1.1.2. Sulfat neutru de chinină. Cristale incolor, strălucitoare, aciculare fine sau pulvere albă, cristalină, fără miros, cu gust foarte

amar. Este fluorescentă. Sub influența luminii se îngălbenește. Este levogiră și solubilă 1/30 în apă, mai ușor la cald, solubilă în alcool, cloro-



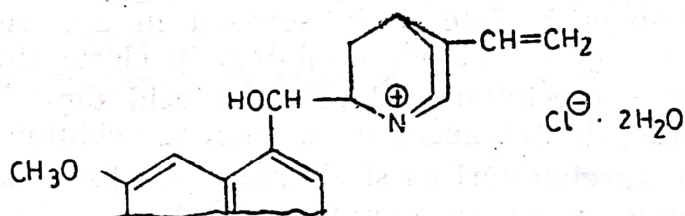
SULFAT NEUTRU DE CHININA

form și foarte greu solubilă în eter. Uretanul și antipirina îi măresc considerabil solubilitatea în apă. Soluția apoasă are reacție neutră sau slab alcalină. Se obține prin dubla descompunere la fierbere, între sulfatul bazic de chinină și clorura de bariu. Din soluția apoasă cristalizează produsul cu două molecule de apă de cristalizare.

Are aceleași indicații terapeutice ca și ale chininei.

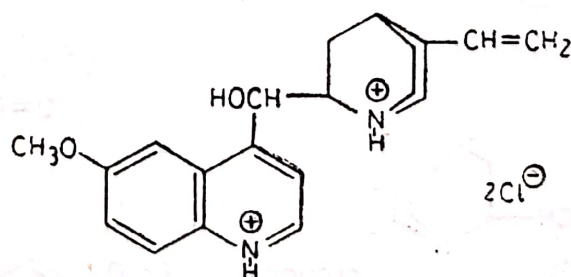
Se conservă în vase colorate, bine închise.

2.4.1.1.3. Clorhidrat de chinină, Clorhidrat bazic de chinină. Compus cristalin, alb, cristale lungi mătăsoase sau pulvere albă cristalină, fără miros, cu gust foarte amar. Este efluorescentă. Sub influența lu-



minii se îngălbenește. Este levogiră și solubilă 1/30 în apă, mai ușor la cald, solubilă în alcool și cloroform.

2.4.1.1.4. Clorhidrat neutru de chinină. Ace fine grupate în masă sau pulvere albă, fără miros și cu gust amar. Se dizolvă ușor în apă,

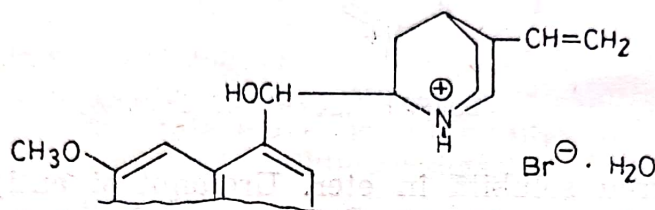


fiind cea mai solubilă sare de chinină. Este solubilă în alcool, mai puțin în cloroform, foarte puțin solubilă în eter. Soluția apoasă are reacție

acidă. Se obține prin dizolvarea clorhidratului bazic în acid clorhidric diluat sau prin dublă descompunere între sulfatul neutru de chinină și clorura de bariu.

Are aceleași indicații terapeutice. Se administrează și în injecții hipodermice, dar este puțin iritant, datorită acidității.

2.4.1.1.5. Bromhidrat de chinină. Cristale aciculare albe, mătăsoase, fără miros și cu gust foarte amar, Sub influența luminii se îngăl-



benește. Este levogir. Este greu solubil în apă (1/50), mai ușor însă la cald, solubil în alcool, ușor solubil în cloroform și glicerină. Soluția apoasă are reacție neutră sau slab alcalină.

Se obține prin dublă descompunere între sulfatul bazic de chinină și bromură de bariu; din soluția apoasă cristalizează produsul cu o moleculă de apă.

Are aceleași indicații terapeutice și în plus are și acțiune sedativă.

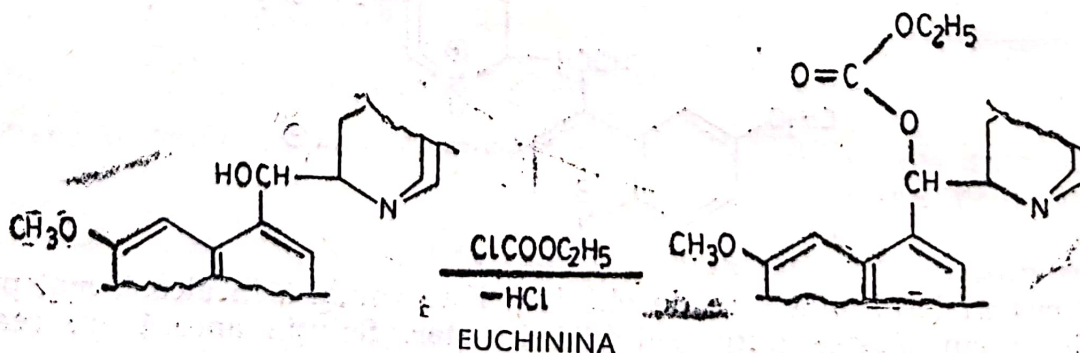
2.4.1.1.6. Tanat de chinină. Este o pulvere galbenă, amorfă, cu gust puțin amar, astringentă. Este puțin solubilă în apă rece, solubilă în alcool la cald și în glicerină, puțin solubilă în cloroform și eter.

Se obține prin precipitarea chininei cu acid tanic. Cu clorura ferică dă o colorație albastră negricioasă, datorită acidului tanic.

Are aceleași întrebuințări ca și chinina. Este incompatibilă cu sărurile ferice. Se conservă în vase colorate.

2.4.1.1.7. Etilcarbonat de chinină, Euchinina. Compus cristalin acicular, alb, fără miros, fără gust, puțin solubil în apă, solubil în alcool și cloroform.

Se obține prin acțiunea cloroformiatului de etil asupra chininei anhidre, în soluție benzenică.



Prin încălzirea produsului cu hidroxid de sodiu în prezența iodului se formează iodoform cu miros caracteristic, ceea ce pune în evidență gruparea etoxi.

Este un succedaneu al chininei fiind mai bine tolerat de organism. Este chiar mai eficace în malarie. Nefiind amar, poate fi mai bine întrebuințat în medicina infantilă.

Se administrează pînă la 3 g pe zi, iar copiilor cîte 0,10 g pe an vîrstă.

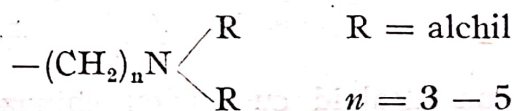
Chinina și derivații săi au fost foarte mult studiați în dorința de a stabili unele relații între structura chimică și însușirile farmacodinamice. Dacă se schimbă poziția grupării chinuclidinice de la C⁴ în altă poziție, activitatea antimalarică dispare și toxicitatea crește considerabil.

Înlocuirea grupării hidroxil secundar cu alte elemente sau grupări chimice ca: H, Cl, —CH₃, C=O, —COOH duce la compuși inactivi.

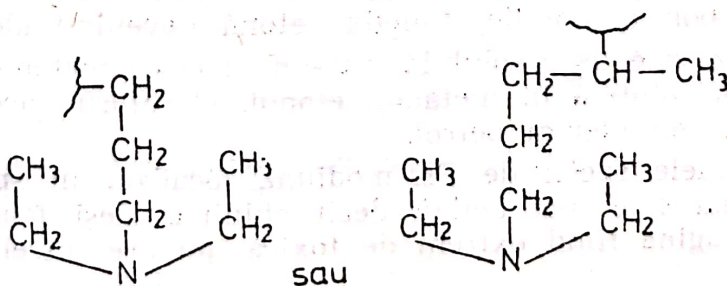
Prin hidrogenarea grupei vinil, activitatea nu se micșorează; adîția însă de hidracizi la aceeași grupare duce la combinații inactive.

Gruparea metoxi de la carbonul 6' pe nucleul chinolinic are o mare importanță pentru acțiunea antimalarică, dar nu este un factor hotărîtor.

Determinînd rolul componentelor structurale din molecula chininei s-a constatat că gruparea hidroxil de la C⁹ cît și nucleul chinuclidinic nu sînt absolut indispensabile pentru acțiunea antimalarică și anume gruparea hidroxil poate foarte bine fi înlocuită cu grupare amină și nucleul chinuclidinic poate fi înlocuit cu un rest dialchil-amino-alchil de tipul:

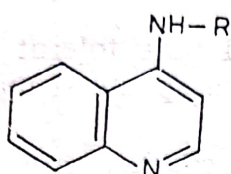


Acest rest dialchilaminoalchil poate fi considerat ca provenind din ruperea nucleului chinuclidinic în diferite puncte, astfel:

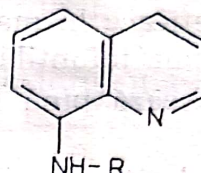


și poate fi grefat pe nucleul chinolinic prin intermediul unei grupări amină fie la C⁴ fie la C⁸, conturîndu-se astfel două tipuri de substanțe

antimalarice și anume: derivați provenind de la 4-aminochinolină și de la 8-aminochinolină.



DERIVATI AI 4-AMINO-
-CHINOLINEI

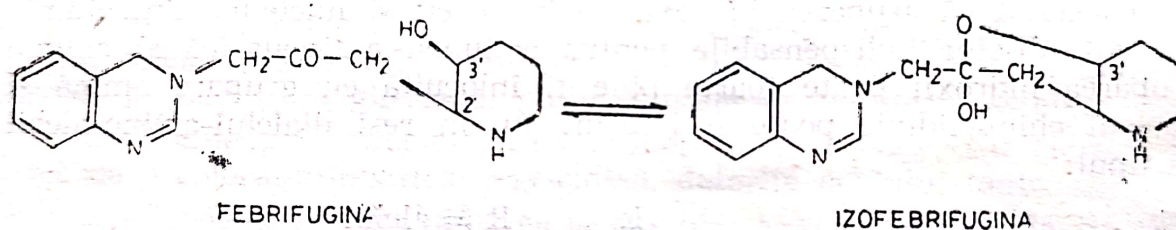


DERIVATI AI 8-AMINO-
-CHINOLINEI

Combinățiile 4-aminochinolinei se caracterizează printr-o acțiune schizontică, pe când derivații 8-aminochinolinei au acțiune gametocică.

2.4.1.1.2. *Febrifugina*. Febrifugina este principiul activ al rădăcinilor de *Dichroa febrifuga* Louv. (familia Saxifragaceae) utilizată de mult timp în medicina populară chineză ca mijloc antimalaric natural și cunoscut sub denumirea indigenă de Ch'ang Shan.

Alcaloid cristalizat, $C_{16}H_{19}O_3N_3$ P.t. = 139—140° (etanol, existind sub o altă varietate dimorfă, P.t. = 154—156° (cloroform), $[\alpha]_D^{25} + 6^\circ$ ($c = 0,5$ în $CHCl_3$), alături de care se găsește izomerul său, izofebrifugina, total lipsită de activitate antimalarică:



Febrifugina este un alcaloid cu nucleu chinazolonc, substituit în poziția 3, cu un lanț lateral acetonil al cărui capăt se fixează în poziția 2, pe un nucleu piperidinic, purtând un grup hidroxil în poziția 3'. După cum se constată, izofebrifugina este un tautomer al febrifuginei, în care funcția hidroxil piperidinică se transformă într-o legătură eterică la atomul de carbon carbonilic, funcția cetonă devenind alcoolică.

Febrifugina este ușor solubilă într-un amestec metanol-apă, etanol-apă, mai puțin solubilă în metanol, etanol, cloroform, acetonă, insolubilă în eter, benzen, eter de petrol.

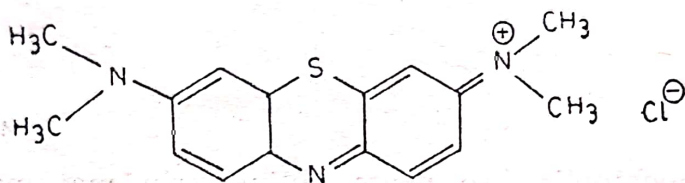
Față de unele specii de *Plasmodium*, localizat în special pe păsări, febrifugina este mai activă decât chinina. Deși foarte activă în malarie, febrifugina fiind extrem de toxică, nu are întrebuințări practice.

Este de menționat că nucleul chinazolonc al acestui alcaloid a fost luat drept model pentru sinteze de medicamente și a condus la realizarea unui număr mare de derivați de sinteză, dintre care unii au devenit

medicamente de valoare, cum ar fi Metaqualona, Etinazona — ambele cu acțiune sedativ-hipnotică — Chinetazona, diuretic etc.

2.4.1.2. Derivați de sinteză. S-a observat încă de mult că albastrul de metilen avea efecte bune asupra bolnavilor de malarie (P. Ehrlich și P. Guttman 1891) [2], colorind in vitro plasmodiile, dar lăsând neatinse țesuturile in vivo.

Această primă observație a stat la baza chimioterapiei creată de P. Ehrlich. Făcând o ipoteză de lucru din observația de mai sus, mai târziu, cercetători germani (W. Schulemann F. Schönhöfer și colab., 1932) [3], [4] au preparat derivați ai albastrului de metilen, în care unul din radicalii metil, grefați pe atomul de azot a fost înlocuit cu o gru-



ALBASTRU DE METILEN

pare dialchilaminoalchil. Derivatul cel mai activ s-a dovedit a fi acela în care se găsește convenabil grefat radicalul dietilaminoetil

$\left(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \right)$. S-a tras concluzia că activitatea antimalarică

este strâns legată de caracterul bazic al lanțului lateral, constatare care a permis sinteza unui număr mare de produși, dintre care unii cu activitate antimalarică de valoare.

Rezultatele pozitive de mai sus au pregătit marea avalanșă de lucrări în domeniul antimalaricelor de sinteză, din timpul celui de al doilea război mondial, când atât aliații cât și germanii duceau o mare lipsă de chinină. Numărul substanțelor obținute a fost extrem de mare, dar relativ puține au intrat, ca medicament, în circuitul terapeutic de combatere a malariei.

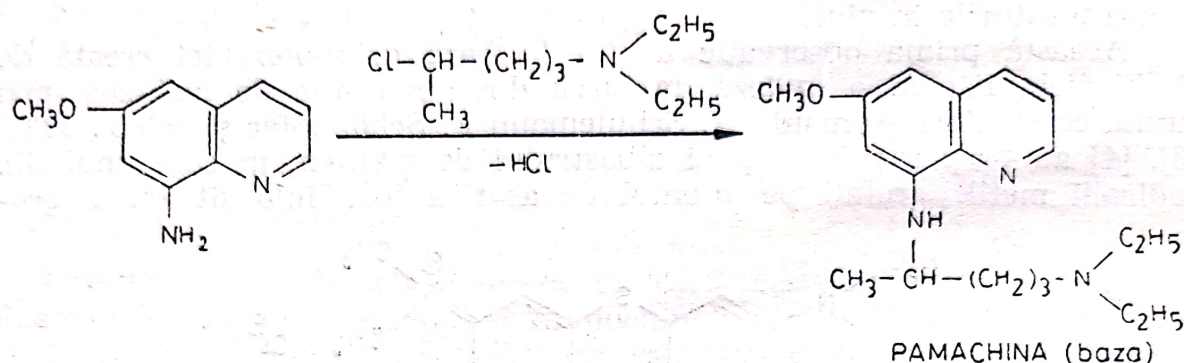
Ipoteza cea mai valoroasă s-a dovedit a fi grefarea catenelor laterale bazice pe un nucleu de tip 6-metoxichinolină și s-a concretizat prin obținerea primului derivat sintetic antimalaric de valoare: Pamachina sau Plasmochina, 8(5'dietilamino-2-pentilamino)-6-metoxi-chinolina (1920), a cărei formulă a fost ținută secretă, nefiind publicată decât după anul 1928.

Publicarea structurii acestui medicament a stimulat realizarea unui foarte mare număr de studii, dintre care unele s-au dovedit foarte utile în practică.

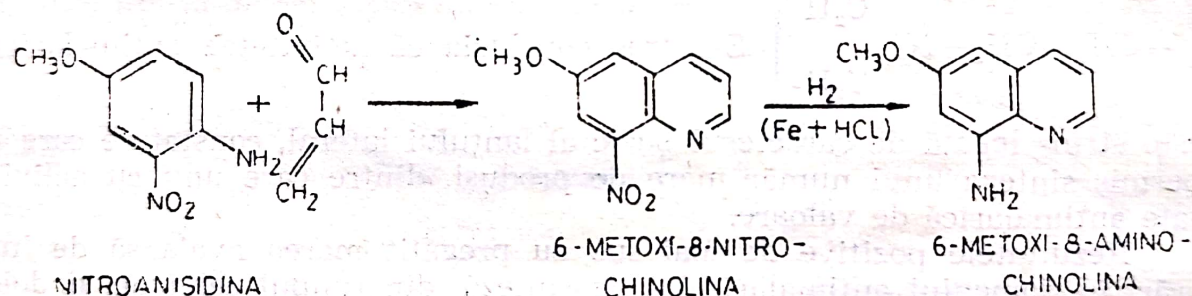
2.4.1.2.1. Derivați ai 8-aminochinolinei.

2.4.1.2.1.1. Pamachina (D.C.I.), Plasmochina, 6-metoxi-8-(4'dietilamino-1'-metilbutilamino)-chinolina, folosit sub formă de sare cu acidul embonic. Este un compus cristalin, galben roșcat, solubil în apă. Baza

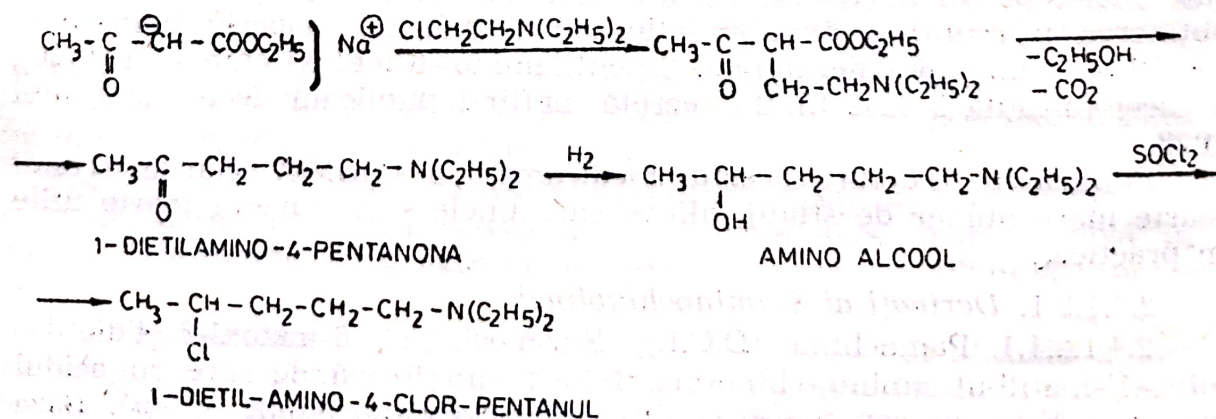
liberă este un ulei gălbui cu P.f. = 190°/2mm. Se obține prin condensarea 6-metoxi-8-aminochinolinei cu 1-dietilamino-4-clorpentanul prin încălzire prelungită la 120—130°. Baza obținută se tratează, într-un solvent organic, cu acidul embonic, pentru a se obține pamachina.



6-Metoxi-8-aminochinolina se poate obține prin mai multe căi dintre care sinteza Skraup are un caracter mai practic; într-adevăr supunând nitroanisidina condițiilor acestei sinteze — în prezența glicerinei (acroleinei) H_2SO_4 și As_2O_5 — se obține 6-metoxi-8-nitrochinolina, care, prin reducere, se transformă în 6-metoxi-8-aminochinolină:



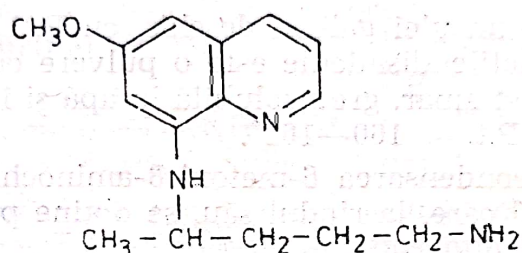
1-Dietilamino-4-clorpentanul se obține condensind acetil-cetatul de etil sodat cu dietilaminocloretan; intermediarul format se transformă în 1-dietilamino-4-pentanona prin metode cunoscute; această aminocetonă se reduce la aminoalcoolul corespunzător, care, în prezența, clorurii de tionil trece în derivatul clorurat:



Pamachina este un preventiv și curativ antimalaric, acționând asupra gameților, fiind însă inactiv asupra schizontilor. Asocierea cu chinina completează și dă rezultate superioare.

Se administrează în febra terță și cuartă, pe cale orală, în doze de 0,06 g pe zi. Preventiv se administrează 0,01 g pe zi. Este destul de toxică, provocând gastralgii, vomă, tulburări hepatice, tulburări cardiace etc. și trebuie administrat cu prudență.

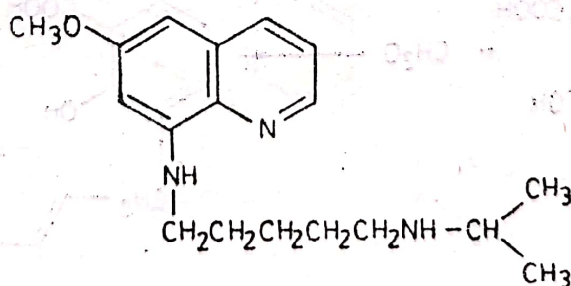
2.4.1.2.1.2. Primachina (D.C.I.), 6-metoxi-8-(4'-amino-1'-metilbutilamino)-chinolina [5] folosită sub formă de clorhidrat sau fosfat.



PRIMACHINA

Este amina primară corespunzătoare pamachinei, cu acțiune asemănătoare, dar cu toxicitate mai scăzută, acționând asupra formelor ex-eritrocitare în infecțiile cu Plasmodium vivax. Se administrează oral 0,017—0,025 g fosfat, de obicei în asociație cu chinina sau cu clorochina.

2.4.1.2.1.3. Pentachina, 6-metoxi-8-(5-izopropilaminopentametilamino)-chinolina [6]. Se folosește sub formă de fosfat, pulbere galbenă, cristalină, fără miros, cu gust amar.

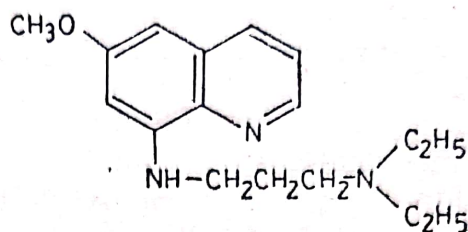


PENTACHINA

P.t. = 188—189°. Solubilă 30% în apă cu un pH aproape de 6. Baza liberă precipită la pH = 9 și are P.f. = 165—170°.

Este un gametocid activ, mai cu seamă în infecțiile cu Plasmodium vivax și mai puțin toxic. În asociație cu chinina, acțiunea se potențează. Se administrează câte 0,10 g pe zi, în tratamentul curativ.

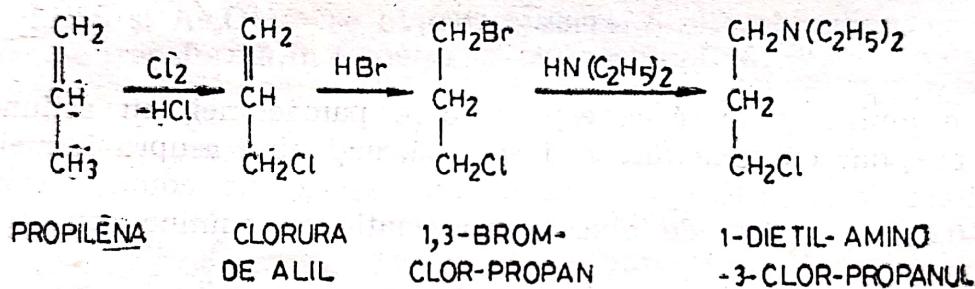
2.4.1.2.1.4. Plasmocid, 6-metoxi-8-(3'-dietilaminopropilamino)-chinolină. Este folosit sub formă de sare cu acidul metilendisalicilic.



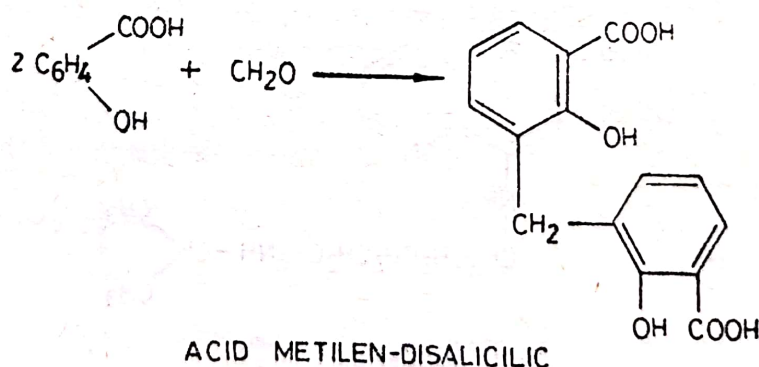
PLASMOCID

Baza liberă este un ulei galben deschis, cu P.f. = $182^{\circ}/1\text{mmHg.}$, iar sarea sa cu acidul metilendisalicilic este o pulvere cristalină, galben brună, fără miros, cu gust amar, greu solubilă în apă și în alcool la rece, mult mai solubilă la cald, P.t. = $160-162^{\circ}$.

Se obține prin condensarea 6-metoxi-8-aminochinolinei cu 1-dietilamino-3-cloropropanul care, la rândul său, se obține prin următoarea schemă:



Acidul metilendisalicilic se obține prin acțiunea aldehidei formice asupra acidului salicilic:



Plasmocidul are acțiune gametocidă, fiind indicat în malaria terță, cuartă și tropicală. Se administrează 0,06 g pe zi, fracționat în mai multe doze. Se asociază de cele mai multe ori cu atebrina.

Derivații 8-aminochinolinei sînt medicamente antimalarice active; acestea atacă ciclul de dezvoltare al agenților infecțioși ai diferitelor specii

de Plasmodium în faza de gametociți, care contaminează țintarul; fiind deci medicamente gametocide, ele opresc această contaminare și limitează în mare măsură propagarea malariei.

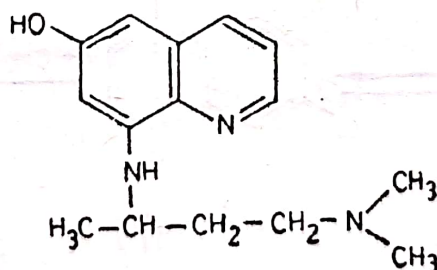
Pentru existența unei activități antimalarice medicamentele trebuie să îndeplinească anumite condiții structurale. Printre acestea, menționăm că este necesar ca nucleul chinolinic să poarte o catenă laterală, în cazul de față în poziția 8, dar există derivați activi substituiți și în poziția 4; catena laterală care trebuie să fie o diamină, legată de ciclul chinolinic printr-un atom de azot. În ceea ce privește lungimea catenei laterale, activitatea antimalarică maximă este foarte mult influențată de natura grupelor alchil grefate pe atomul de azot; din acest punct de vedere se constată că activitatea cea mai ridicată corespunde unei catene cu cinci atomi de carbon, purtând ca substituent, la atomul de azot, gruparea

izopropil $\left(\text{izopropilamino} = -\text{NH}-\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$, ca în pentachină, deși

majoritatea medicamentelor din această grupă conțin gruparea amină nesubstituită. În general, cînd într-un compus numărul atomilor de carbon al catenei laterale reprezintă un număr impar, acel compus este înzestrat cu activitate antimalarică. Se mai poate face mențiunea că în cazul catenelor laterale ramificate activitatea antimalarică nu este favorizată, cu excepția catenelor de tip 4'-dietilamino-1'-metilbutilamino, ca în pamachină, sau 4'-amino-1'-metilbutilamino, ca în primachină.

Privitor la substituțiile pe nucleul chinolinic, s-a studiat în special natura substituenților din poziția 6; în general, a reieșit că cel mai eficace substituent îl constituie gruparea metoxil cu un indice chimioterapeutic (I.C.)* superior, notat cu 100. Gruparea OH micșorează activitatea posedînd un I.C. de 40, H de 80 și radicalul CH₃ de zero (Fourneau și colab. 1933) [7].

O excepție de la această regulă o constituie derivatul:



6-hidroxi, corespunzător pamachinei, cunoscut sub denumirea de *certuna*, *cilional*, sau 8-(3-dimetilamino-1-metilpropilamino)-6-chinolinol, inactiv față de formele asexuate de Plasmodium vivax și Plasmodium falciparum, foarte activ însă față de formele sexuate, mai activ chiar decît pamachina.

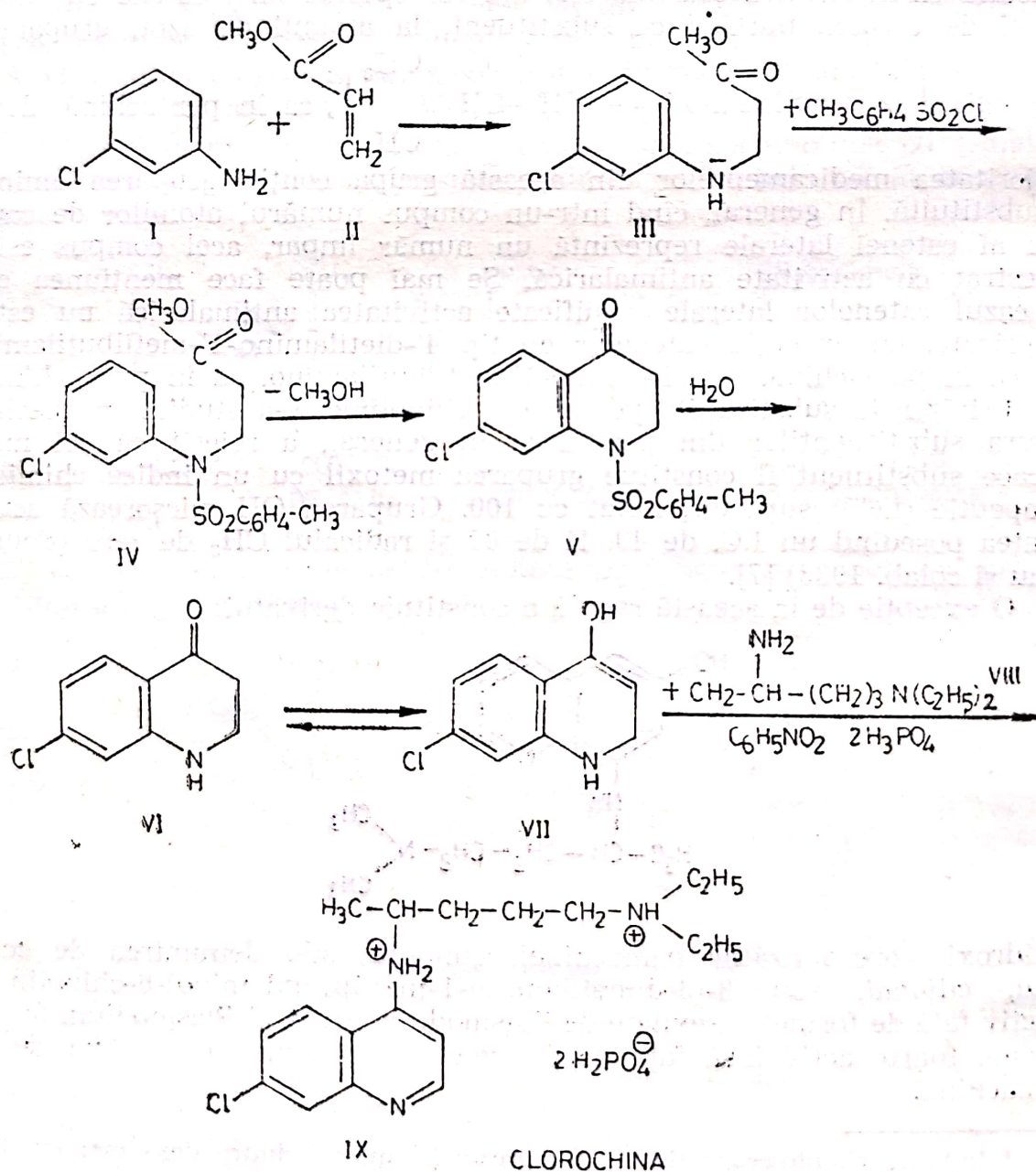
* Indicele chimioterapeutic (I.C.) reprezintă raportul dintre doza maximă tolerată (D.M.T.) și doza minimă activă (D.M.A.).

2.4.1.2.2. Derivați ai 4-aminochinolinei.

2.4.1.2.2.1. Clorochina (D.C.I.; D.R.) Aralen, 7-clor-4-(1'-metil-4'-dietilamino)-butilaminochinolina [8]. Se folosește sarea difosforică care este un compus cristalin, amar, fără culoare, dimorf. P.t. = 215—218°, este ușor solubil în apă, pH-ul soluției 1% este în jurul lui 4,5.

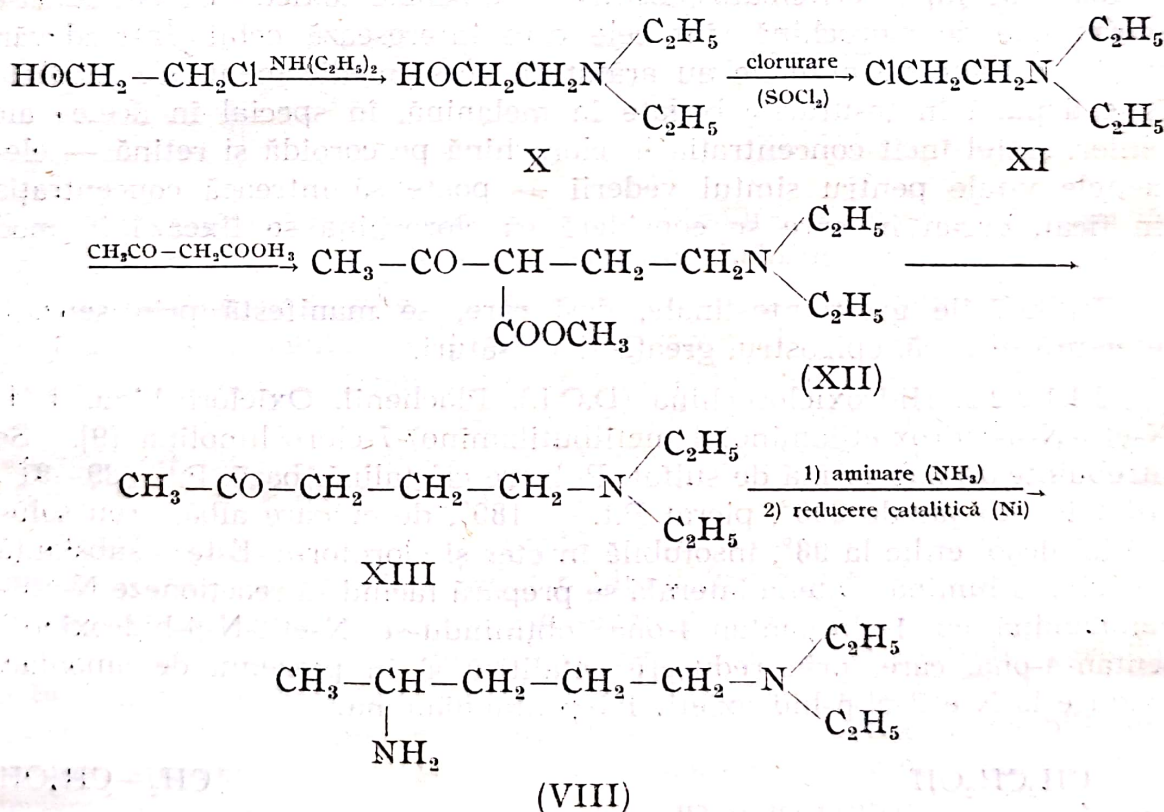
Este insolubil în alcool, benzen, cloroform, eter. Bază liberă este o pulvere albă, cristalină, fără miros, cu gust amar, puțin solubilă în apă rece, mai solubilă la cald, P.t. = 86—87°.

Se obține prin următoarea schemă de sinteză:



Astfel, se condensează metacloranilina (I) cu acrilatul de metil (II) obținându-se esterul propionic al metacloranilinei (III), care se tratează cu clorura acidului p. toluensulfonic, cu scopul de a se proteja gruparea amino (IV). Se închide ciclul prin eliminare de alcool metilic și intermediarul obținut (V) se hidrolizează, obținându-se 2,3-dihidro-7-clor-4-chinolona (VI) al cărei enol (VII) se condensează cu novaldiamina (VIII) în prezență de nitrobenzen, ca oxidant și de acid fosforic, formînd cloro-china (IX) sub formă de difosfat.

Novaldiamina (VIII), substanța care formează catena laterală și la alte antimalarice, se poate obține prin mai multe procedee și unul dintre acestea constă în clorurarea cu clorură de tionil a dietilaminoetanolului (X), el însuși format din condensarea etilenclorhidrinei cu dietilamina și dietilamino-clor-etanolul format (XI), în prezența esterului acetic sodat, conduce la un intermediar acetildietilamino-butirat de metil (XII), care, prin metodele obișnuite, formează 1-dietilamino-4-pentanona (XIII); această cetona bazică prin aminare și reducere catalitică (100°/50 at.) se transformă în novaldiamină.



Clorochina este un medicament antimalaric care distruge formele eritrocitare din cursul dezvoltării parazitului; este foarte repede absorbit pe cale gastrointestinală, fiind eliminat destul de lent. Se fixează în porție mai mare în ficat, splină, plămîni și rinichi, avînd o remanență destul de mare, clorochina putînd fi decelată în țesuturi încă după o

săptămână de la administrare. Față de mepacrină, clorochina acționează mai repede, este mai activă, mai bine tolerată și nu colorează pielea în galben.

În calculul dozei se ia clorochina bază, ținând seama că 1 g de fosfat de clorochină este echivalent cu circa 0,600 g de bază și că 1 g de sulfat corespunde la 0,750 g de bază.

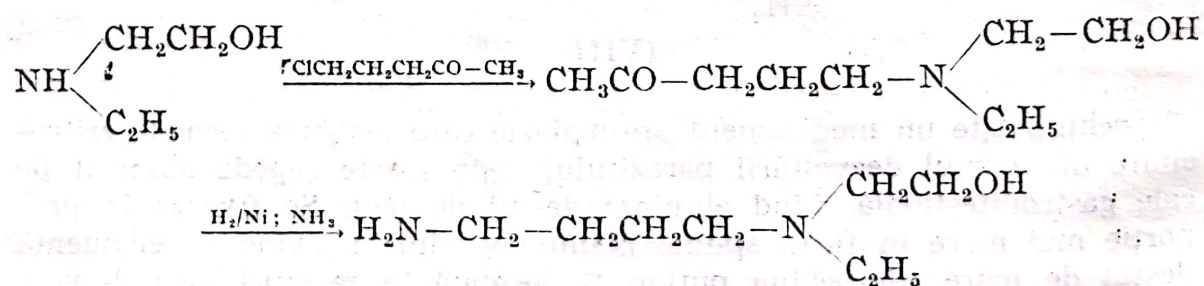
În tratamentul fazei acute se administrează fracționat 1,5 g clorochină bază, după prescripția medicului, doza de atac fiind de circa 0,600 g.

Clorochina, la dozele prescrise, suprimă crizele determinate de toate cele trei specii principale de *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae*) însă vindecă numai malaria produsă de *Plasmodium falciparum*.

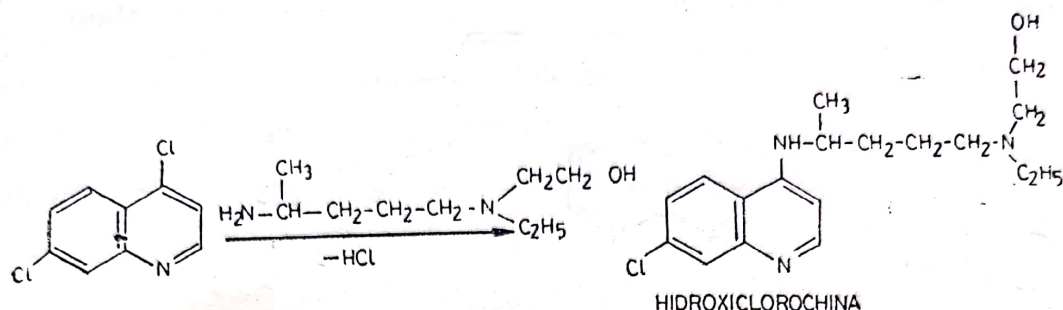
Clorochina se mai utilizează în combaterea amebiazelor hepatice și nu a celor intestinale; de asemenea, s-au constatat remisiuni certe față de simptomele arteritei reumatoide, însă nu se recomandă tratamente îndelungate din cauza apariției fenomenelor toxice. Dă rezultate bune în cazuri de lupus eritematos. Dintre fenomenele toxice mai periculoase determinate de clorochină sînt cele care interesează ochii. Într-adevăr, studii efectuate pe animale au arătat că acest medicament are tendința să se depună în țesuturile bogate în melanină, în special în acelea ale ochilor, astfel încît concentrația în clorochină pe coroidă și retină — elementele vitale pentru simțul vederii — poate să întreacă concentrația din ficat, organ în care se consideră că clorochina se fixează în mod selectiv.

Tulburările gastrointestinale, deși rare, se manifestă prin senzații de arsură în gură, epigastru, greață și vărsături.

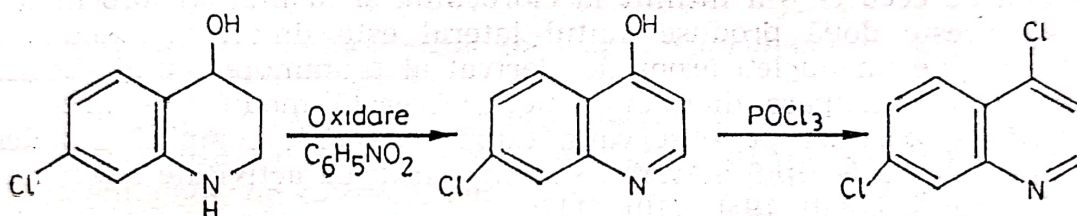
2.4.1.2.2.2. Hidroxiclorochina (D.C.I.), Plachenil, Oxiclorochina, 4-(4-(N-etil-N-β-hidroxietilamino)-1-metilbutilamino)-7-clorochinolina [9]. Se întrebuințează sub formă de sulfat. Pulvere cristalină, bază, P.t.=89—91°, sulfat P.t. în jur de 290°, picrat P.t. = 189°, de culoare albă, greu solubilă în alcool etilic la 98°, insolubilă în eter și cloroform. Este o substanță sensibilă la lumină. Catena laterală se prepară făcînd să reacționeze N-etil-etanolamina cu 1-clorpentan-4-ona, obținîndu-se N-etil-N-β-hidroxietil-pentan-4-ona, care, prin reducere catalitică și în prezență de amoniac, conduce la N-etil-N-β-hidroxietil-1,4-pentandiamina;



această substanță se condensează cu 4,7-diclorchinolina



4,7-Diclorchinolina la rândul ei, se poate obține din 2,3 dihidro-7-clor-4-hidroxicchinolina (VII) (vezi prepararea clorochinei) prin oxidare blindă



cu nitrobenzen: rezultă 4-hidroxi-7-clor-chinolina, care se clorurează cu oxiclurură de fosfor, conducând la derivatul diclorurat, căutat.

Hidroxiclorochina este un agent important pentru combaterea malariei, dar ca majoritatea medicamentelor antimalarice, se întrebunează și pentru amendarea fenomenelor produse de afecțiunile reumatice. De asemenea acest medicament este antitrombozant, antiaritmie cu acțiune similară chinidinei și antiparazitar cu efecte de sterilizare a organismului infectat de paraziți de tipul giardia(lambliia).

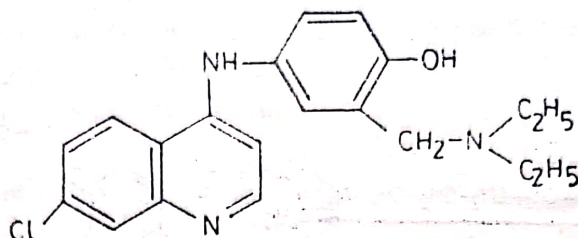
În administrare mai îndelungată se pot întâlni ca fenomene secundare mai grave, leziuni la nivelul ochiului (retinopatii ireversibile) ceea ce impune un control oftalmologic sever în toată perioada de administrare. Mai pot apărea stări de anemie, ceea ce obligă la controlul periodic al hemoleucogramei, precum și tulburări hepatice însoțite de alte manifestări secundare de mai mică gravitate (urticarie, alopecii, friabilitatea părului, anorexie, grețuri etc.). Aceste fenomene secundare sînt comune derivaților 4-aminochinolinei.

Hidroxiclorochina se recomandă în combaterea malariei, în reumatismul cronic, în lambliază și amoebiază, în lupus eritematos.

Pentru combaterea acestor maladii se administrează 200—800 mg pe zi în funcție de gravitatea bolii și conform prescripției medicale.

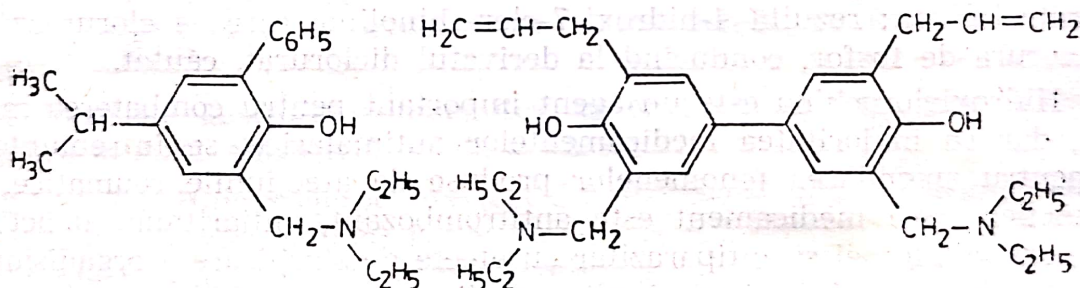
Drajeuri de 200 mg de sulfat de hidroxiclorochină.

2.4.1.2.2.3. Amodiachina (D.C.I.), Miachina, Camochina, 7-clor-4-(3-dietilamino-metil-4'-hidroxifenilamino) chinolina.



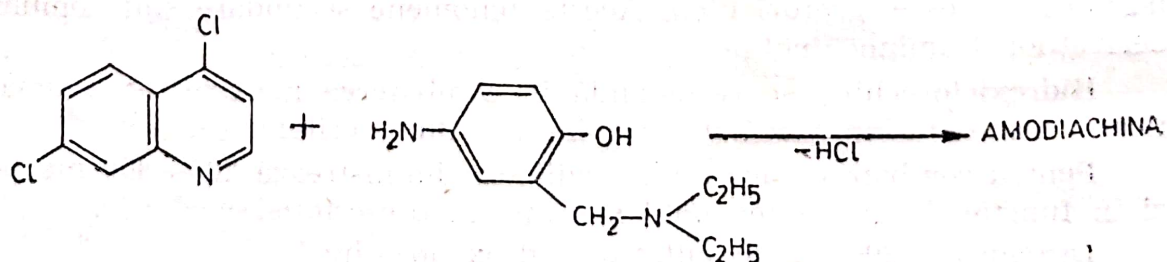
Baza liberă, cristale P.t. 208°; clorhidrat cristalizat cu două molecule de apă; $C_{20}H_{22}ON_3Cl \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$, cristale galbene, amare, P.t. = 150—160° (desc.), solubile în apă, greu în alcool.

Se constată la acest medicament o schimbare radicală a catenei laterale față de ceea ce s-a întâlnit la clorochină și la hidroxiclorochină; pe cînd la aceste două produse lanțul lateral este liniar, la amodiachină acesta conține un nucleu aromatic, derivat al p-aminofenolului substituit în meta cu o grupare dietilaminometil. Această modificare structurală esențială se bazează pe observația după care unii compuși α -dialchil-amino-o-crezoli, de tipul alăturat, sînt înzestrați cu activitate antimalarică (Burckhalter și colab. 1946) [10], [11]:



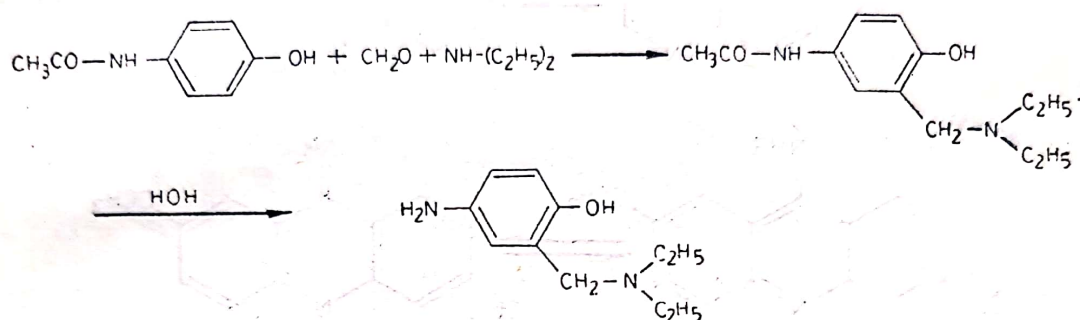
Încercându-se înlocuirea catenei lineare din derivații clasici cu 3-diethylaminoetil-4-hidroxi-anilina s-a obținut amodiachina, prețios antimalaric.

Sinteza acestui medicament constă din condensarea 2-hidroxi-5-aminobenzildietilaminei cu 4,7-diclorchinolina:



4,7-Diclorchinolina se obține din 2,3-dihidro-7-clor-4-hidroxichinolină (vezi prepararea hidroxiclorochinei).

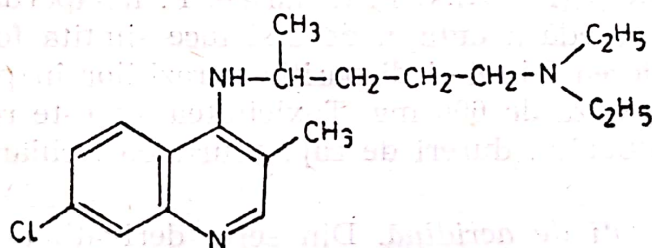
Al doilea agent de condensare — 2-hidroxi-5-amino-benzildietilamina — se sintetizează printr-o reacție Mannich, pornind de la p-hidroxi-acetanilida, dietilamină și formaldehidă:



În malarie se administrează, în scopul suprimării crizelor, 400 mg bază sau 520 mg de clorhidrat.

Amodiachina practic nu produce efecte toxice în doze terapeutice, însă în unele cazuri provoacă grețuri, vărsături, diaree etc. Prin administrare îndelungată, de exemplu un an sau mai mult, se observă depozite pe corneea, precum și o pigmentare albastră-cenușie a unghiilor și a pielii.

2.4.1.2.2.4. Santochina, Sontochina, Nivachina, 7-clor-4-(4'dietilamino)-1-metilbutilamino)-3-metilchinolina. Agent antimalaric care are și

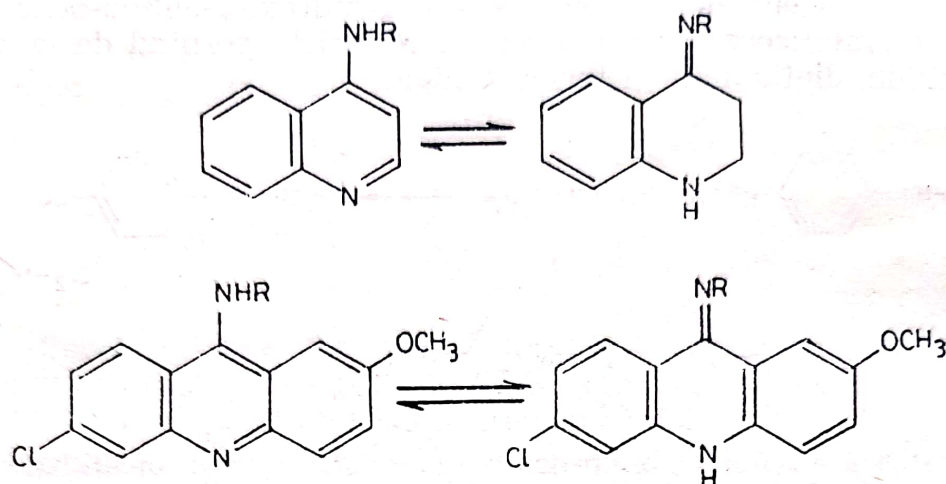


o importanță deosebită, deoarece a determinat — în timpul celui de al doilea război mondial și imediat după terminarea lui — reluarea cu multă insistență a studiilor obținerii derivaților de 4-aminochinolină cu acțiune antimalarică.

Într-adevăr, santochina a fost găsită de către trupele aliate la prizonierii din corpul african al armatei germane. Această descoperire a permis sinteza în SUA a unui foarte mare număr de derivați similari, din care au rămas în clinică numai clorochina, hidroxiclorochina și amodiachina, ca medicamente antimalarice mai importante.

Concepția teoretică care a dus la realizarea în Germania a derivaților antimalarici din seria 4-amino-chinolinei s-a bazat pe observația tautomeriei amină-imină denumită și tautomeria prototropică sau tauto-

meria lui Schönhöfer, existentă atât în seria chinolinei cât și în aceea a acridinei (Schönhöfer 1942) [13].



Se consideră că acest fenomen de tautomerie este necesar sau cel puțin suficient pentru existența unei puternice activități antimalarice.

Din cele expuse reiese că mai ales din punct de vedere teoretic san-tochina capătă o deosebită importanță printre derivații antimalarici din seria 4-aminochinolinei.

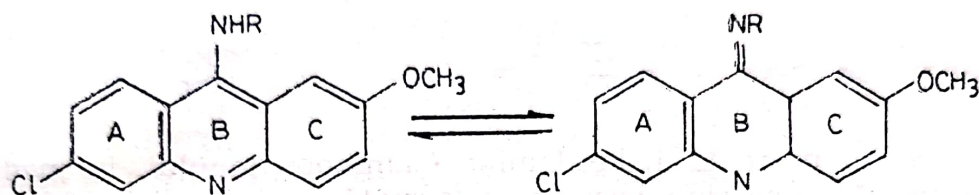
Acești derivați, prezentați în cele de mai sus, nu sînt activi în fazele primare ale infecției malarice. Activitatea acestor derivați se manifestă mai ales în formele asexuate ale ciclului de infecție provocat de diferitele specii de Plasmodium (*P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*). Derivații de 4-aminochinolină posedă avantajul de a-și face simțită foarte repede activitatea prin scăderea febrei și dispariția paraziților în primele trei zile, chiar cu o singură doză de 600 mg. Toxicitatea lor este redusă, deși s-au semnalat unele tulburări: dureri de cap, prurit etc., chiar la dozele terapeutice.

2.4.1.2.3. Derivați de acridină. Din seria derivaților cu nucleu acridinic nu a fost întrebuințat ca antimalaric schizonticid decît atebrina, cu toate că studii numeroase au fost făcute în această serie, în care s-au sintetizat foarte multe substanțe noi. În ultimii ani, atebrina este înlocuită de alți derivați de sinteză, cum ar fi clorochina, astfel încît întrebuințarea sa în combaterea malariei este din ce în ce mai rară.

2.4.1.2.3.1. Mepacrina (D.C.I.; D.R.) Chinacrina, Acridina, Atebrina, 2-metoxi-6-clor-9-(4'dietilamino-1'-metilbutilamino) acridina, a fost sintetizată înainte de cel de al doilea război mondial în Germania (Mietsch și Maus 1930) [14] și la timpul său a fost considerată ca unul din bunele medicamente de combaterea malariei. Mepacrina se folosește sub formă de diclorhidrat, Mepacrinum hydrochloricum, Mepacrimi hydrochloridi, pulvere cristalină, galbenă aurie, cristalizează cu două molecule de apă, colorează lîna, ceea ce presupune fixarea directă pe proteinele parazitu-

lui; posedă dezavantajul de a colora în galben pielea în timpul tratamentului și, deși în doze terapeutice nu este toxică, inconvenientul de mai sus, dublat de altele, îl fac din ce în ce mai puțin apreciat în terapeutică.

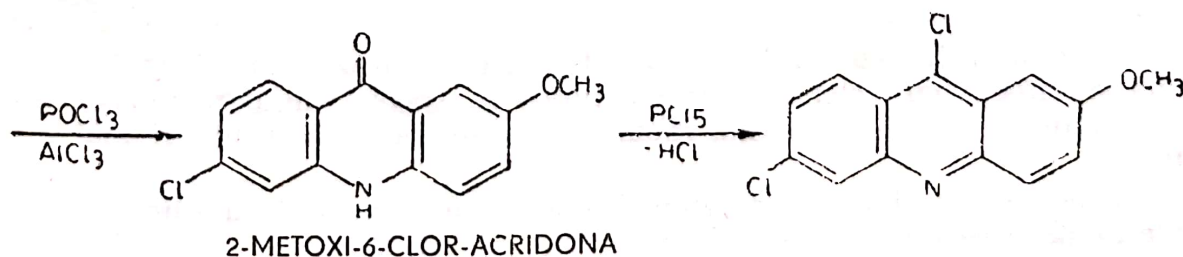
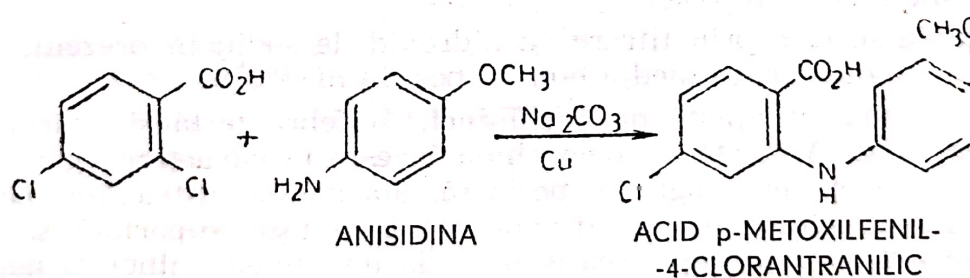
Tautomeria prototropică există și în cazul mepacrinei, al cărui nucleu acridinic poate fi considerat constituit din două nuclee chinolinice

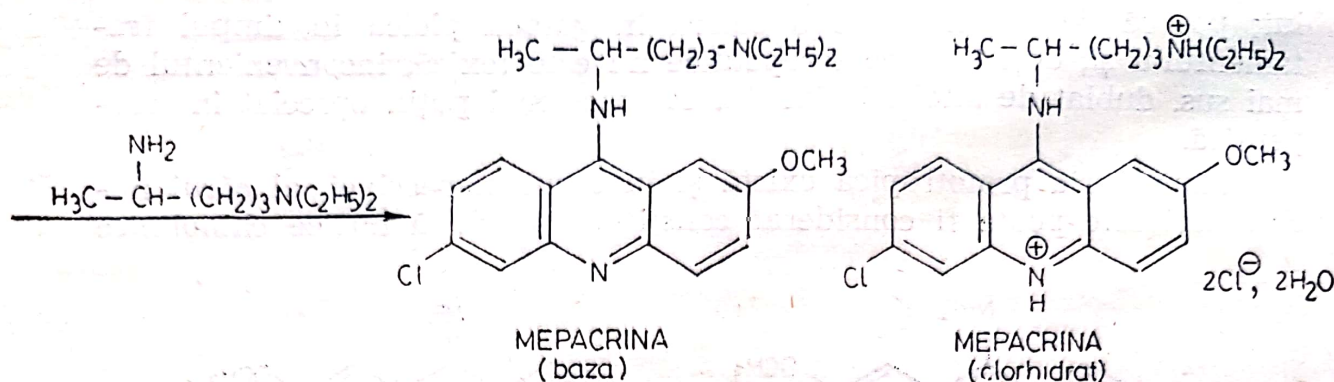


asociate, A și B sau B și C, convenabil substituite, în poziția 4. Tautomeria prototropică explică și în cazul acestui medicament activitatea antimalarică puternică.

Mepacrina este puțin solubilă în apă rece (2,5‰), mai solubilă la cald dând o soluție galben fluorescentă, neutră, este greu solubilă în alcool etilic, mai solubilă în alcool metilic, insolubilă în benzen, eter, acetonă, P.t. = 245—255° (desc.).

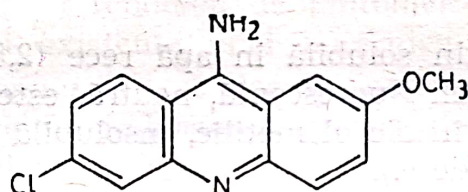
Se sintetizează pornind de la acidul 2,4-diclorbenzoic; acesta în prezența carbonatului de potasiu și a pulverei de cupru se condensează cu p-anisidina, obținându-se acidul p-metoxifenil-4-clorantranilic, care, cu oxiclorigura de fosfor și clorură de aluminiu, se ciclizează la acridona corespunzătoare, 2-metoxi-6-cloracridona; aceasta prin clorurare cu pentaclorură de fosfor conduce la derivatul diclorurat în pozițiile 6 și 9, inter-





mediar, care, în prezența 1-dietilamino-4-aminopentanului, în mediu de fenol, formează mepacrina bază, transformată apoi în diclorhidrat.

Prin fierbere cu apă, mepacrina hidrolizează formînd 2-metoxi-6-cloracridona și în prezența acidului clorhidric ($120-125^\circ$) 2-metoxi-6-clor-9-aminoacridina.



Solubilizată în acid sulfuric concentrat, mepacrina dă o colorație galbenă și o puternică fluorescență verde. Adăugînd cu încetul acid azotic la o soluție apoasă de mepacrină, la zona de contact se formează un inel roșu. O soluție de mepacrină în prezența unei soluții de iodură de potasiu, formează un precipitat galben; aceeași soluție tratată cu clorură mercurică 5% dă de asemenea un precipitat galben, solubil la cald, care depune cristale la rece.

Dozarea se face prin titrare cu hidroxid de sodiu în prezența fenolftaleinei ca indicator, în mediu eteric-apos.

Are acțiune apropiată de a chininei, în febra terță și cuartă, fiind un schizonticid. Asociată cu pamachina înzestrată cu acțiune gametocidă are o valoare epidemiologică superioară, atacînd și distrugînd parazitul în tot cursul ciclului său de dezvoltare. Este ușor suportată și nu dă fenomene toxice. Prin depășirea dozelor dă însă unele tulburări nervoase (beția acridinică).

Se administrează oral, subcutanat sau intramuscular, $0,10-0,30$ g pe zi.

Se mai utilizează în lambliază, teniază, oxiurază, amebiază intestinală și infecții cu *Trichomonas vaginalis*. În special, în parazitozele determinate de *Taenia saginata*, mepacrina este medicamentul cel mai indicat.

Produce o colorare a tegumentelor, care dispare însă după cîteva zile de la întreruperea administrării.

Înlocuirea grupării metoxil prin grupe de omologi superiori (etoxi, isopropoxi) sau alte grupări, ca mercapto-metil, mercapto-etil sau prin halogen, nu influențează sensibil activitatea.

Gruparea $-OCH_3$ situată la atomul de carbon 2 este absolut necesară pentru o activitate corespunzătoare, grefarea unei a doua grupări metoxil, conducând la pierderea totală a activității.

Dintre halogeni, derivatul clorurat este cel mai activ și numai în cazul când atomul de clor este situat în poziția 6 sau chiar 8; clorul mutat la atomul de carbon din 5 dă produși inactivi.

Introducerea unui al doilea atom de clor de exemplu în poziția 7 sau mutarea lui din 6 în 7 conduce la produși fără activitate. De asemenea, introducerea unui grup metil sau chiar a unei funcțiuni nitro sau amino în poziția 4 dă naștere tot la produși inactivi.

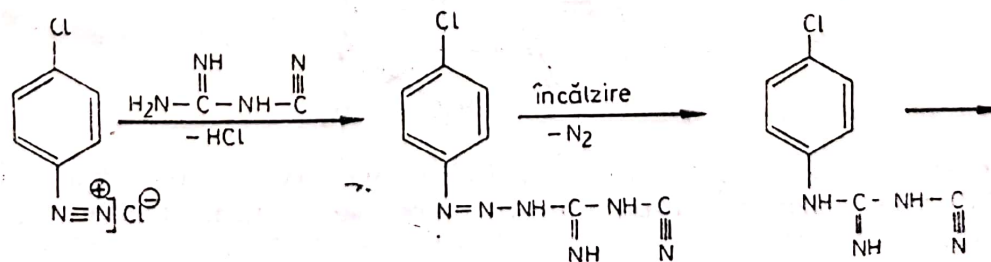
Este de reținut că din toate modificările care s-au putut realiza în molecula mepacrinei nici una nu a furnizat un produs mai activ, astfel încît, tot atebrina a rămas singura substanță din serie care s-a întrebuințat și se întrebuințează și astăzi ca medicament.

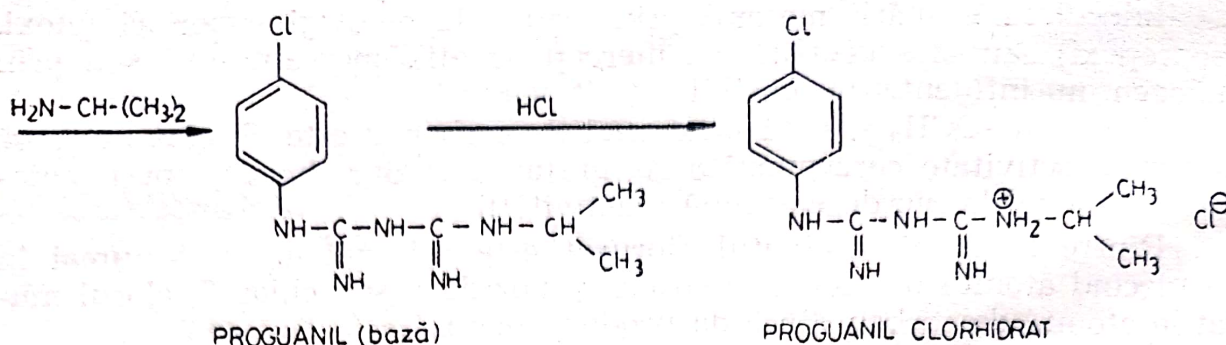
2.4.1.2.4. *Derivați de guanidină.* Pentru obținerea de produși de sinteză cu acțiune antimalarică s-au studiat și alte structuri în afară de cele chinoleinice și acridinice menționate.

Unele observații asupra sulfadiazinei, sulfamidă care prezintă o acțiune profilactică asupra unor plasmodioze, cît și faptul că nucleul pirimidinic este prezent într-o serie de produși naturali precum și în alte medicamente, au condus pe specialiști la o examinare mai atentă a derivaților acestui heterociclu. Compuși obținuți prin deschiderea ciclului pirimidinic a unor serii de derivați au dus la structuri similare sistemului biguanidinic, printre care s-au găsit produși finali activi, dintre care Proguanilul este medicamentul cel mai reprezentativ.

2.4.1.2.4.1. Proguanil (D.C.I.), Cloroguanid, Paludrina, N_1 -p-clorfenil- N_3 -izopropilbiguanid, se folosește sub formă de clorhidrat, pulvere albă, cristalină, fără miros și cu gust amar, P.t. = 248° . Este puțin solubilă în apă, solubilă în alcool, insolubilă în acetonă, eter, benzen.

A fost sintetizat în anul 1946 [15] și se poate obține prin mai multe scheme de sinteză, dar se pare că cea mai avantajoasă este aceea care pornește de la p-cloranilina diazotată, care se cuplează cu cianguanidina, obținîndu-se diazoaminoderivatul corespunzător. Prin încălzire în acetonă în prezența acidului clorhidric pierde azot, rezultînd p-clorfenilcianguanidina care, prin condensare cu izopropilamină, formează proguanilul.





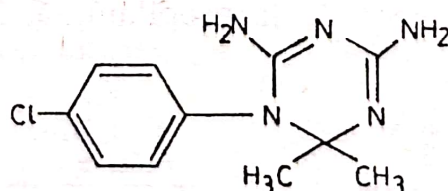
Proguanilul dă câteva reacții specifice prin care poate fi identificat. Soluția apoasă prin tratare cu câteva picături de sulfat de cupru, amoniac diluat și agitare cu benzen, colorează stratul benzenic în roșu purpuriu. Prin agitare cu cloroform colorează acest solvent în violet.

Se poate doza gravimetric prin formarea unui complex cupric, insolubil prin adăugare de clorură cuprică amoniacală, sau volumetric, în mediu neapos, în soluție de acid acetic, soluție de acid percloric în acid acetic, în prezența α -naftol-benzoinei.

Este un antimalaric foarte activ în toate formele de paludism. Mecanismul prin care își exercită acțiunea nu este suficient de binecunoscut. Din cauza asemănării structurale dintre porfirinele naturale și complexul pe care proguanilul îl formează cu cuprul s-a sugerat că medicamentul tulbură metabolismul porfirinic al plasmodiilor.

Este un schizonticid puternic, întrebuințat pe scară largă în combaterea malariei, atât profilactic cât și curativ. Se folosește în scop curativ, în doze de 0,3 g pe zi, fracționat sau profilactic, 0,3 g pe săptămână. Se administrează oral, dar se poate administra și injectabil, soluție 10%. În doze terapeutice nu este toxic; în doze mai mari produce vărsături, dureri abdominale, diaree etc.

După întreruperea administrării, proguanilul este foarte rapid eliminat din țesuturi, 40—60% este excretat prin urină și aproximativ 10% pe cale digestivă. Produsul este degradat în țesuturi, dar locul și natura modificărilor metabolice nu sînt pe deplin determinate. S-ar părea că la nivelul ficatului ar avea loc cele mai multe transformări și în adevăr, din urina animalelor a fost izolat un produs de metabolizare, un derivat de triazină, 1-p-clorfenil-2,4-diamino-6-dimetiltriazină, rezultat prin ciclizarea catenei laterale căreia i se atribuie acțiunea antimalarică a proguanilului:

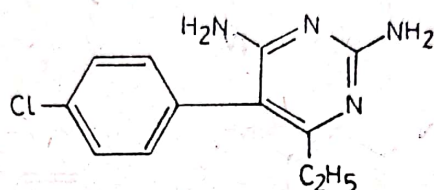


Acest compus este foarte activ în malaria aviară, nu însă și la om, probabil din cauză că, după administrare, se elimină foarte rapid din organism.

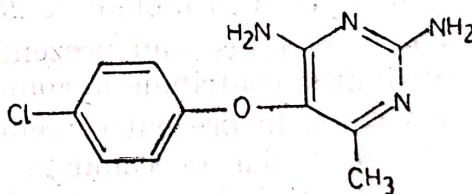
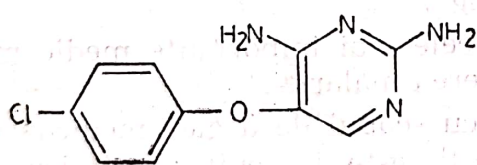
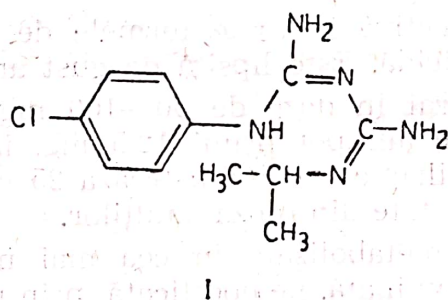
Sintetizându-se o serie de compuși cu structură apropiată s-a ajuns la pirimetamină, a cărei asemănare cu produsul de metabolizare al proguanilului este evidentă și care este deosebit de activă.

2.4.1.2.5. Derivați de pirimidină.

2.4.1.2.5.1. Pirimetamina (D.C.I.), Daraprim, 2,4-diamino-5-p-clorfenil 6-etilpirimidina, este un compus alb, cristalin, cu P.t. = 239—242° (clorhidratul are P.t. = 270°). Este insolubil în apă, puțin solubil în alcool, solubil în acid acetic și acetonă.



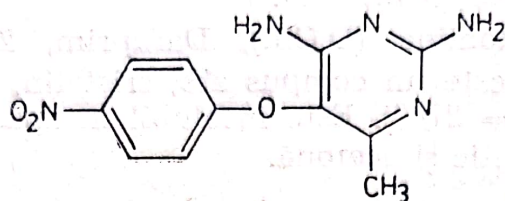
Revenind la asemănarea dintre molecula pirimetaminei, a proguanilului și a produsului său de metabolizare, formula clorguanilului se mai poate scrie (I):



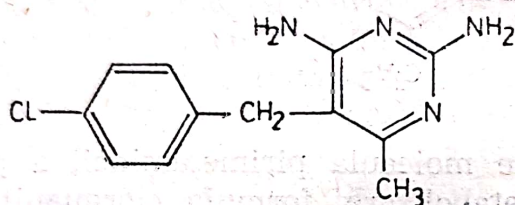
În numeroase lucrări efectuate în această serie, apar un număr de derivați ai p-clorfenoxipirimidinelor, cum este 2,4-diamino-5-(p-clorfenoxi)pirimidina (II) [16], al cărui 6-metil derivat (III) întrece activitatea chininei.

În aceste încercări s-au sintetizat un număr de derivați, dintre care semnalăm diaminocompuși analogi cu III, caracterizați prin înlocuirea funcțiunii p-clorfenoxi cu gruparea p-nitrofenoxi (IV), produs foarte activ; dar mai valoroși s-au dovedit 2,4-diamino-5-(p-clorbenzil)-6-metilpi-

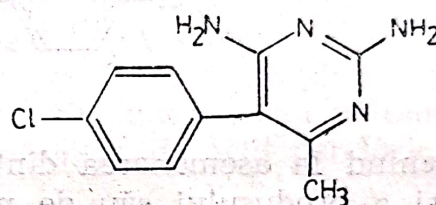
rimidina (V) [17] și 2,4-diamino-5-6(p-clorfenil-6-metilpirimidina (VI) [18]. Prin înlocuirea radicalului metil cu gruparea etil se obține pirimetamina, cel mai activ reprezentant al seriei.



IV



V



VI

Pirimetamina este activă în toate formele de malarie, avînd o puternică acțiune schizonticidă. Este lipsită de gust amar și nu este toxică.

Se administrează oral în doze de 50—100 mg la fiecare două zile interval; copiii sub zece ani pot primi 12,5 mg, iar cei între 10 și 15 ani, 25 mg. În mod profilactic se administrează 25 mg săptămînal, iar copiilor li se poate da jumătate din doza adulților.

Pirimetamina este metabolizată în cea mai mare parte, și numai aproximativ 20% este eliminată, nemodificată, prin urină.

Se condiționează în tablete de 25 mg.

În cele de mai sus s-au prezentat cele mai importante medicamente ce au contribuit și contribuie la combaterea malariei.

Se mai fac și în prezent cercetări cu scopul de a găsi medicamentul antimalaric ideal, dar deocamdată acesta este înlocuit în clinică de o terapie asociată, ținînd seama de ciclul de dezvoltare al hematozoarului palustru. Se acționează, așadar, cu medicamente care atacă faza asexuată, de formare a sporozoizilor din corpul omenesc, și faza sexuată, de gametocit, cu metamorfozele din corpul țînțarului. Astfel, faza asexuată, ce se dezvoltă în sînge, este combătută prin administrare de proguanil, pirimetamină; faza de schizogonie din sînge se tratează cu clorochină, atebriină și chinină, iar faza sexuată cu pamachină și primachină.

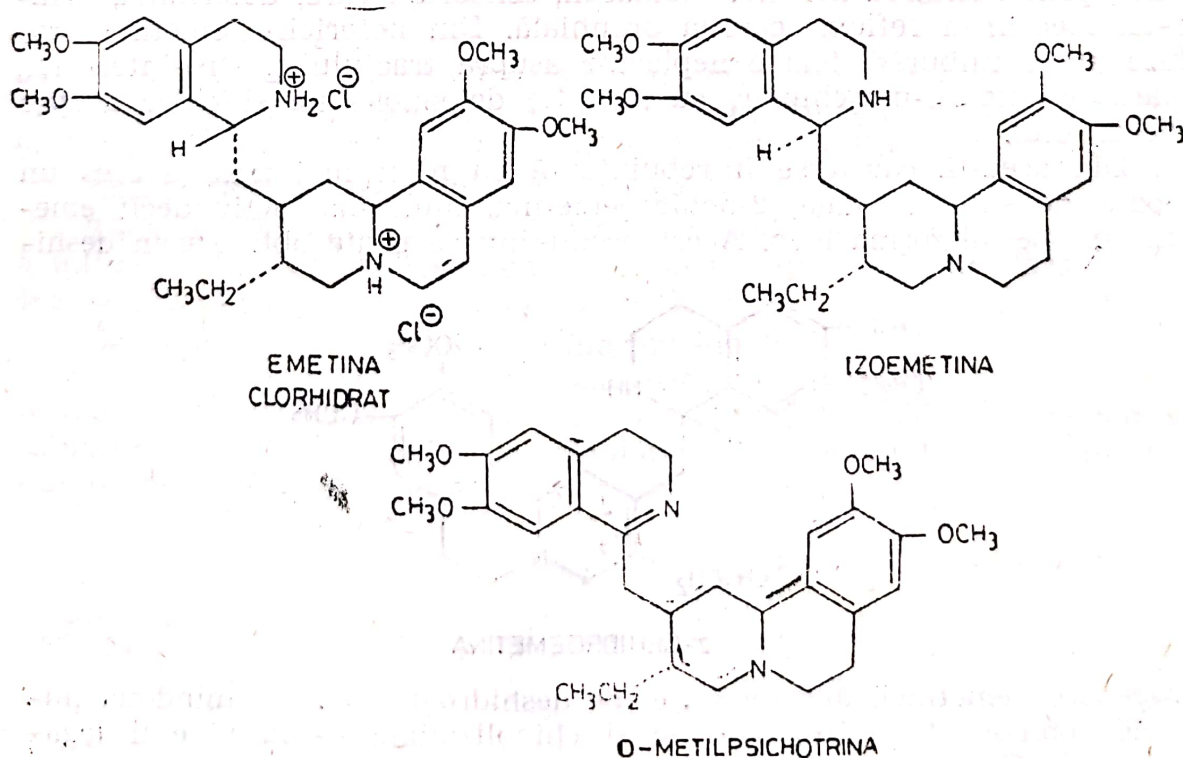
În țara noastră, cu ani în urmă existau ținuturi, în special în regiunea Dunării, atinse de paludism. Prin eforturi deosebite și cu mijloace energice și stăruitoare malarie a fost eradicată la noi, țara noastră fiind una din primele țări din lume, care a realizat practic stingerea acestei maladii sociale, prezentă încă în multe regiuni ale lumii.

2.4.2. ANTIAMEBIENE

Amebiaza este o boală parazitară, mai frecventă în țările calde, produsă de *Entamoeba histolytica*, o protozoară monocelulară din familia Amoebidae, a cărei dezvoltare cuprinde mai multe faze, toate având loc în intestinul omului. Contaminarea se face fie prin ingestie de alimente sau băuturi contaminate, fie direct de la om la om, printr-o formă de rezistență a acestui protozoar, denumită cist; cistul trece în stomac, apoi în porțiunea inițială a intestinului subțire, unde pH-ul neutru sau ușor alcalin este propice dezvoltării lui. După ruperea membranei înconjurătoare, sînt puși în libertate un număr de metaciști; aceștia vor deveni tot atîția trofozoți, mici și tinere amoebe, care se vor localiza în intestinul gros, în regiunea cecului, unde vor crește și vor deveni trofozoți de dimensiuni normale, ce vor invada țesuturile producînd leziuni, inflamații, eroziuni, cu fenomene clinice ce se manifestă prin diaree și abcese hepatice. În condiții defavorabile, trofozoții se asociază și se transformă în ciști, formă de rezistență și de contaminare.

2.4.2.1. Alcaloizi.

2.4.2.1.1. *Emetina*, alcaloid prezent în rădăcina de *Cephaelis ipecacuanha* sau *C. acuminata*, alături de cefelină. Se întrebuintează sub formă de clorhidrat: $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 5,5 H_2O$. Cefelina este un fenol în care gruparea $-OCH_3$ din emetină, din poziția 6 a nucleului tetrahidroizochi-



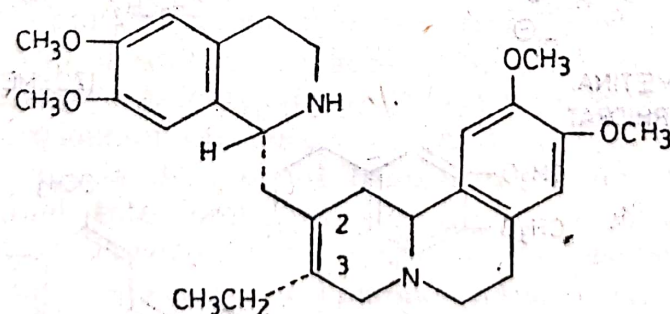
nolinic, este înlocuită cu o grupare -OH. Deci cefelina, fără aplicații în terapeutică, prin metilare se poate transforma în emetină.

Emetina naturală corespunde formei levo(-). Prin sinteză s-a obținut racemicul respectiv, din care, prin dedublare, s-a separat și forma dextro (+). Emetinei îi corespunde un epimer, izometina; diferența configurativă rezidă la atomul de C₁, față de care atomul de hidrogen se găsește orientat β iar restul moleculei, dimetoxibenzchinolizidinice, în α; în cazul izometinei configurația la acest atom de carbon este inversă, adică atomul de hidrogen se găsește orientat α iar restul moleculei în β. Ținând seama de cele de mai sus, a fost realizată (Brossi și colab. 1958) [20] sinteza stereo-specifică a emetinei, trecând prin o-metil-psichotrina racemică, care, prin reducere catalitică (Pt), se transformă într-un amestec de părți egale de emetină și izoemetină, ambele racemice, din care, prin cristalizare din metanol, s-a putut separa emetina racemică. Aceasta s-a putut dedubla în (-) emetină și (+) emetină prin cristalizarea sării (-) emetinei cu N-acetil-l-leucina.

Clorhidratul de emetină este o pulvere microcristalină, albă, fără miros, foarte solubilă în apă și în cloroform, solubilă în alcool, însă insolubilă în eter etilic, $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ \pm 3^\circ$ (apă 5% g/v). După Farmacopeea Română ed. a IX-a, clorhidratul de emetină trebuie să fie anhidru, avînd o puritate de cel puțin 98%, raportat la substanța uscată și să nu conțină mai mult de 2% cefelină. Emetina bază este cristalizată, P.t. = 68°.

(-) Emetina posedă activitate amebicidă specifică, mult mai puternică decît (+) emetina și izoemetina. Posedă și proprietăți expectorante, prin excitarea nervilor stomacali, senzoriali care, determină, printr-un mecanism reflex, secreția bronhială. Din nefericire, emetina produce unele tulburări foarte neplăcute asupra tractului gastro-intestinal, aparatului neuro-muschiular, cu senzație de slăbiciune și chiar asupra miocardului.

Din această cauză se întrebuițează cu mult mai mult succes un produs de sinteză totală, 2-dehidroemetina, mult mai activ decît emetina, în special forma levo. Acest produs nu se poate obține prin deshi-

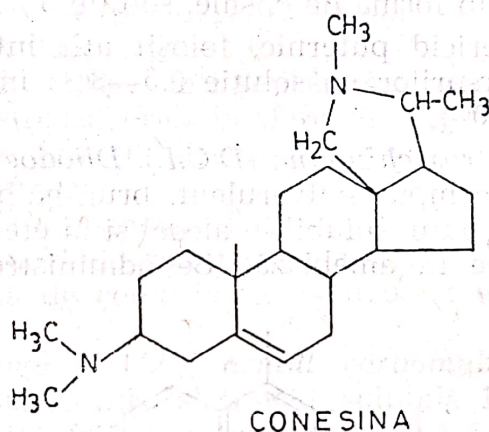


2-DEHIDROEMETINA

drogenarea emetinei, deoarece are loc deshidrogenarea în amîndouă nucleeele componente —izochinolinic și chinolizidinic — la nivelul legăturilor N—C.

2.4.2.1.2. *Alcaloizii din Holarrhena antidysenterica*. Nu de mult au apărut extracte din coaja de *H. antidysenterica*, arbust din familia Apocinaceae, originar din India, extracte care se întrebuințează fie ca atare, fie sub formă de decoct, fie sub formă de iodobismutați de alcaloizi totali, pentru vindecarea dizenteriei amebiene. Acest arbust crește în afară de India, în regiunile tropicale ale globului: Filipine, Africa centrală.

Principiul activ al coajei de *H. antidysenterica* îl constituie alcaloizii, dintre care conesina, cristale, P.t. 125—126°, sublimabile, $[\alpha]_D +121^\circ,6$ (alcool absolut), foarte amare la gust, producând pe limbă o senzație de anestezie [21]; este un alcaloid cu structură steroidică, avînd grefat, în pozițiile 13 și 17 un ciclu 1,2 dimetilpirolidinic și în 3 o grupare dimetil-

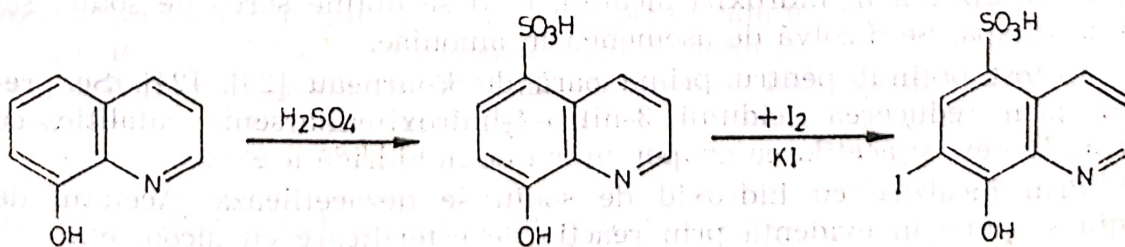


amino. Acest alcaloid posedă o activitate antiamebiană certă, însă activitatea puternică a extractelor se datorește prezenței în scoarță și a altor alcaloizi, cum ar fi: dihidroconesina, holarhenina și alții.

2.4.2.2. Derivați de 8-hidroxichinolină.

2.4.2.2.1. *Chiniofon (D.C.I.), Yatren, acidul 7-iod-8-hidroxi-chinolin-5-sulfonic*. Pulveră galbenă, cu gust amar, apoi dulceag, fără miros, P.t. = 270°. Este insolubilă în apă și în alcool.

Se obține prin sulfonarea 8-hidroxichinolinei, cu acid sulfuric fumant, la temperatura obișnuită, iar acidul 8-hidroxichinolin-5-sulfonic format se neutralizează cu carbonat de sodiu. Se iodurează cu iod în soluție de iodură de potasiu. La acidularea cu acid clorhidric precipită acidul 7-iod-8-hidroxichinolin-5-sulfonic [22].



Pentru a-i mări solubilitatea se amestecă cu carbonat acid de sodiu sau se întrebuintează sub formă de sare de sodiu.

Pulvere fină, cristalină, galbenă, fără miros și cu gust slab amar, solubilă în apă, insolubilă în solvenți organici.

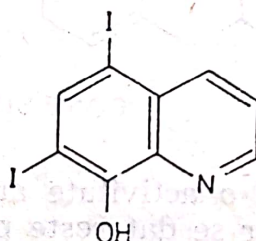
La încălzire cu acid azotic se descompune punând în libertate iodul sub formă de vapori violeti.

Cu clorura de bariu dă un precipitat alb de sare de bariu, solubilă în acid clorhidric. Cu clorura ferică dă o colorație verzuie, caracteristică. Produsul trebuie să conțină 25—26% iod.

Chiniofonul este un amebicid puternic, fiind activ în toate formele de amebiază intestinală acută sau cronică. Se administrează oral 0,25—0,75 g pe zi, fracționat în doze de 0,25 g timp de șapte zile. Se poate administra și sub formă de clisme, soluție 3%.

Este și un bactericid puternic, folosit atât intern cât și extern, în dezinfectia rănilor, arsurilor, în soluție 0,5—3%, în pulvere cu talc 10% sau în unguente 5—10%.

2.4.2.2.2. *Diiodhidroxichinolina (D.C.I.). Diiodochin, 5,7-diiod-8-hidroxichinolina*. Este un compus pulverulent, brun-gălbui, fără miros și fără gust, insolubil în apă, puțin solubil în alcool și în eter. Conține aproximativ 62% iod. Se folosește în amebiază. Se administrează oral în doze de



30 mg pe kg corp, timp de 15—20 zile. Este de asemenea eficace în lambliază, în infecții cu *Trichomonas*, precum și unele micoze. Nu se acumulează în organism și poate fi utilizat o perioadă mai lungă, în doze destul de mari.

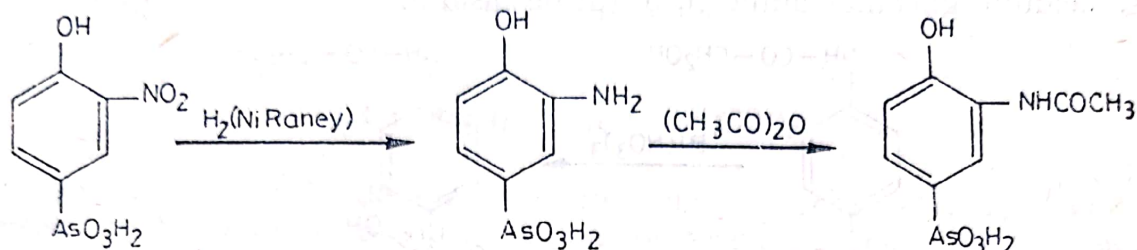
2.4.2.3. Compuși organici cu arsen.

2.4.2.3.1. *Acetarsol (D.C.I.), Stovarsol, acidul 3-acetilamino-4-hidroxifenilarsenic*. Pulvere microcristalină, albă, fără miros, cu gust slab acru, P.t. = 240°. (desc.). Este foarte puțin solubil în apă la rece, ceva mai solubil la cald, insolubil în alcool și acizi diluați. Soluția apoasă este acidă. Se dizolvă în hidroxizi alcalini, când se obține sarea de sodiu, solubilă în apă. Se dizolvă de asemenea în amoniac.

A fost obținut pentru prima oară de Fournieu [23], [24]. Se prepară prin reducerea acidului 3-nitro-4-hidroxifenilarsenic catalitic, cu nichel Raney, și acetilarea grupei amină cu anhidridă acetică.

Prin încălzire cu hidroxid de sodiu se dezacetilează. Acetatul de sodiu se pune în evidență prin reacția de esterificare cu alcool etilic în

prezența acidului sulfuric, iar sarea de sodiu a acidului 3-amino-4-hidro-xifenilarsonic, care se aminoacetilează, conducând la Stovarsol. Prin diluare cu apă și tratare cu bicromat de potasiu dă o colorație roșie închisă.



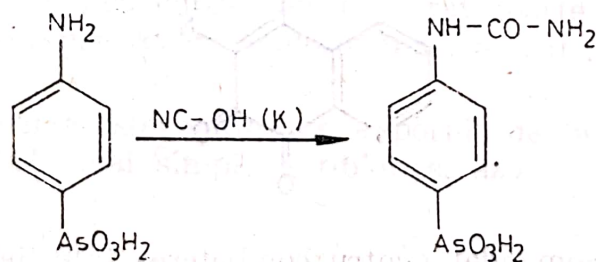
Acetarsolul este un antiamebian puternic. Se administrează oral 0,75 g pe zi, divizat în trei doze, timp de șapte zile. Se face o pauză de o săptămână, după care se poate relua tratamentul. Nu se folosește în dizenteria amebiană acută.

Acetarsolul are și acțiune antiluetică, mai ales în sifilisul terțiar și cuaternar. Se administrează oral, în doze de 1 g pe zi, sau, sub formă de sare de sodiu, care se solubilizează în apă în momentul întrebuințării, pe cale intramusculară.

Se mai folosește în tratamentul infecțiilor cu *Trichomonas* în asociație cu carbonatul acid de sodiu și caolin. Se administrează prin insuflație sau sub formă de comprimate pentru uz extern în asociație cu acidul boric (Devegan).

2.4.2.3.2. *Carbarsona (D.C.I.), acidul carbamidofenilarsonic*. Este o pulvere albă, cristalină, cu gust slab acid, solubilă 1/330 în apă, 1/400 în alcool, insolubilă în cloroform și eter. Se dizolvă în soluții alcaline, dar prin încălzirea acestor soluții se descompune cu degajare de amoniac.

Se obține prin tratarea acidului arsanilic cu cianat de potasiu în mediu acid. Conține 28,50% arsen [25], [26].

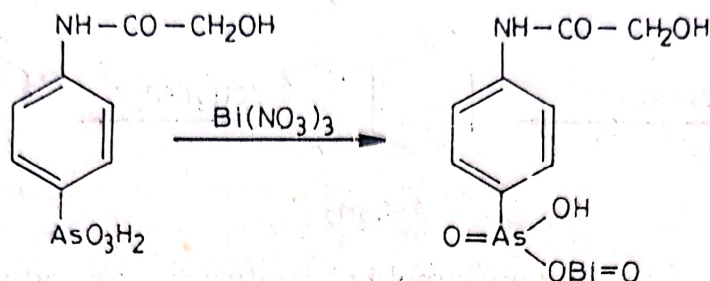


Are acțiune amebicidă puternică și este indicat în dizenteria amebiană acută. Se administrează în tablete, supozitoare sau injectabil, în doze de 0,25 g/zi, timp de 10 zile, după care se face o pauză de 10 zile, apoi tratamentul poate fi reluat. Se poate administra și în clisme, în soluție 10%, asociat cu 20% carbonat acid de sodiu.

Tratamentul poate fi combinat cu derivați hidroxichinolinici sau cu emetină. Este activă și în infecțiile cu *Trichomonas*.

Este contraindicată în afecțiuni hepatice și renale, unele afecțiuni gastrointestinale, unele forme de tuberculoză și diabet. La întrebuințare mai îndelungată produce leziuni ale nervilor optici.

2.4.2.3.3. *Glicobiarsol (D.C.I.), Melibis, p-N-glicolilaminofenil arsonat de bismut*. Pulvere albă gălbuie, fără miros, foarte puțin solubilă în apă și alcool, insolubilă în eter, benzen, cloroform. Se obține prin tratarea acidului glicolilarsanilic cu nitrat de bismut.



Conține 15% arsen și 41% bismut.

Are acțiune puternic amebicidă și este indicat în amebiază intestinală. Se administrează oral 1,50 g pe zi, repartizat în trei doze, timp de o săptămână.

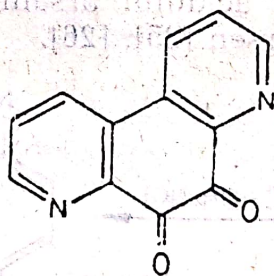
Este util și în tratamentul infecțiilor cu *Trichomonas*, în ovule de 0,25 g substanță.

Contraindicat în afecțiunile hepatice și renale.

2.4.2.4. Alți compuși

2.4.2.4.1. *Niridazol, Ambilhar sau CIBA 32644 -Ba* (vezi Cap. Medicamente antihelmintice).

2.4.2.4.2. *Fancona, Phanquone, Entobex, 4,7-Fenantrolin-5,6-diona*, produs cristalin, P.t. = 250° (desc.), destul de puțin solubil în apă și alcool, solubil în acizi minerali diluați; formează o monooximă, P.t. = 250° (desc.).



Medicament recomandat pentru combaterea infecției amoebiene și a urmărilor ei, dezinteria amoebiană; de asemenea, acțiunea sa antiparazitara cuprinde și lambliaza (giardioza). Aceste activități sînt completate de o remarcabilă activitate antibacteriană și de o accentuată acțiune antihelmintică, în special în fascioloza hepatică, determinată de trematodul *Fasciola hepatica* ca și de *Clonorchis sinense*, ce provoacă clonorchioza, boală din Extremul Orient; de asemenea, rezultate bune se obțin în dicrocelioză, parazitoză datorită unui mic trematod, *Dicrocoelium dendriticum*, parazitoză frecventă la vite și foarte rară la om.

Fancona se condiționează în drajeuri de 50 mg; doza curentă fiind de 1—2 drajeuri, de trei ori pe zi, timp de 5 la 10 zile, tratament care

se poate repeta după opt la cincisprezece zile. Medicamentul colorează urina destul de intens și pătează lenjeria, care nu se poate curăța decât cu o soluție de hipoclorit de sodiu în apă [29].

2.4.3. ANTITRICHOMONAZICE

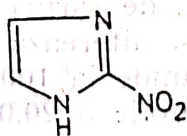
Există un număr de medicamente relativ recente care combat cu succes trichomoniaza, produsă de un protozoar flagelat, *Trichomonas vaginalis*, boală extrem de răspândită la femei. Microorganismul care se fixează fie pe suprafața mucoaselor tractului gastrointestinal sau genito-urinar, determină leziuni care, neîngrijite, pot antrena complicații locale și generale, foarte neplăcute pentru pacienți. Și bărbații pot fi contaminați de acest microorganism, dar simptomele sînt ceva mai discrete decât la femei. Contaminarea se face pe cale sexuală, astfel încît pentru vindecare, și pentru evitarea pericolului de contagiune, ambii parteneri trebuie tratați. Vom menționa medicamentele antitrichomonazice, amintind că și unii derivați arsenicali, cum sînt carbarsona, glicobiarsolul, acetarsolul, sau de nitrofuran, ca de exemplu nitrofurazona, sau unele antibiotice, cum este clortetraciclina — sînt activi în combaterea trichomoniazei; acești produși au fost descriși la capitolele respective.

2.4.3.1. Derivați ai nitroimidazolului.

2.4.3.1.1. *Metronidazol* (D.C.I.; D.R.) *Flagil*, 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol. Pulvere albă, nehidroscopică, cu gust amar, sensibilă la lumină, P.t. = 158—160°. Solubilă 1% în apă, 1/50 în alcool, cloroform și eter.

Din clasa nitroimidazolilor s-au preparat foarte numeroși produși unii destul de activi, dar cel mai valoros medicament îl constituie metronidazolul.

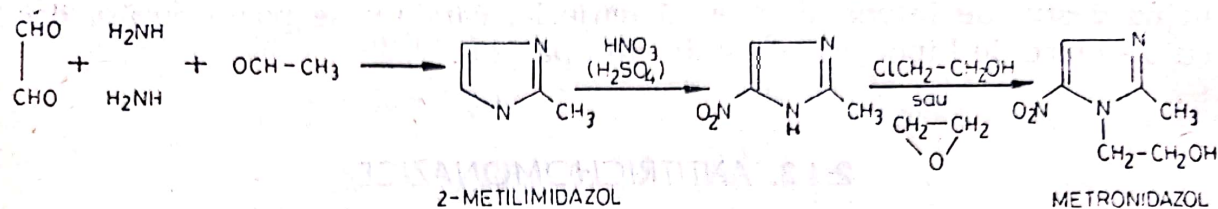
Ideea preparării acestei substanțe a pornit de la examenul formulei unuia dintre cele mai simple antibiotice, azomicina sau 2-nitroimidazolul,



produs al metabolismului unui microorganism din genul *Streptomyces*, a cărei specie n-a fost în mod precis determinată. Azomicina este înzestrată cu o notorie acțiune antibacteriană, fiind activă asupra protozoarului *Trichomonas vaginalis* [27], [28].

Pentru prepararea metronidazolului se condensează glioxalul cu acetaldehidă și amoniac, în soluție apoasă la rece. 2-Metilimidazolul obținut se nitrează cu amestec sulfonitric și se hidroxietilează cu etilenclor-

hidrină sau cu etilenoxid:



Se dozează acido-bazic în mediu neapos, folosind soluție de acid percloric în dioxan, în prezența roșului de metil în soluție cloroformică.

Metronidazolul este activ față de *Trichomonas vaginalis* și unele bacterii, $\text{DL}_{50} = 4,35$ g/kg corp șoarece, per os. Se administrează în doze de 0,5 g în comprimate ginecologice, timp de zece zile, asociat cu tratament oral, 0,5 g pe zi. În infecție rebelă, tratamentul se reia după o pauză de câteva zile.

În același timp se instituie și partenerului un tratament oral de 10 zile, cu 0,5 g pe zi, repartizat în două doze, dimineata și seara.

Un tratament mai îndelungat poate produce greață, diaree, amețeli, somnolență, dureri de cap, erupții cutanate, prurit vaginal.

Este contraindicat în unele afecțiuni ale sistemului nervos și nu se administrează gravidelor în primele trei luni.

În lambliază sau giardioză, determinată de protozoarul flagelat *Lambliia intestinalis*, localizat de obicei în duoden, jejun, și uneori în colon și vezica biliară; în tratament, alături de atebrină, se recomandă și metronidazolul, în doze ceva mai mari decât în mod obișnuit. Astfel pentru adult cel puțin patru comprimate pe zi, timp de zece zile, iar pentru copii, 0,03 g/kg corp. Aceste doze, ce par exagerate, sînt bine tolerate de bolnav [29].

2.4.3.2. Antibiotice.

2.4.3.2.1. *Trichomicina, Cabimicina*. Este un antibiotic cu acțiune împotriva trichomoniazei și a candidozei. Se obține din *Streptomyces hachijoensis*, formînd cristale galbene, solubile ca sare de sodiu. Poate fi precipitată ca sare, insolubilă în apă, de derivați de acridină, cum este acriflavina, de substanțe bazice, cum sînt homosulfanilamida, streptomicina bază, de enzime, ca papaina și lizozimul, de materii colorante, cum este albastrul de metilen, de săruri minerale, cum este clorura de calciu. Soluțiile antibioticului se alterează la căldură și lumină.

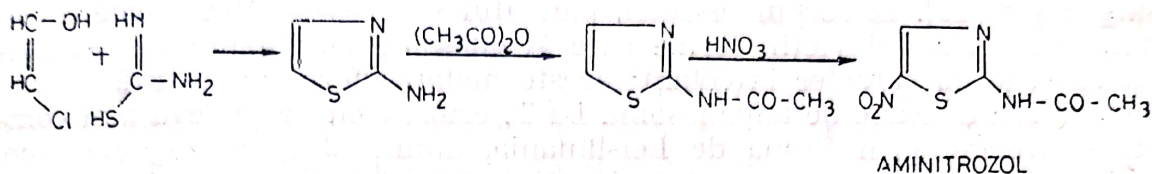
1 mg de antibiotic corespunde la 1000 U, iar trichomicina se condiționează în drageuri enterosolubile a 20.000 și a 50.000 de unități și de asemenea în comprimate vaginale a 50.000 U și în pomadă a 100.000 sau 150.000 U/g.

Se administrează oral pînă la 200.000 U/zi, iar în aplicare vaginală 100.000 U/zi. Tratamentul durează 10—14 zile.

2.4.3.3. Derivați ai nitrotiazolului.

2.4.3.3.1. *Aminitrozol (D.C.I.) Tricolaval, 2-acetilamino-5-nitrotiazol*. Pulvere galbenă, cristalină, greu solubilă în apă, solubilă în soluții de hidroxid de sodiu și amoniac, P.t. = 264—265°.

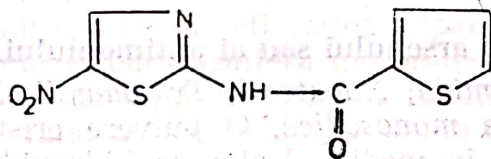
Se obține prin condensarea cloracetaldhidei cu tioureea; compusul obținut se acetilează cu anhidridă acetică și se nitrează:



Este un agent foarte activ în trichomoniază atât la femei, cât și la bărbați. Se administrează oral, 0,3 g pe zi, repartizat în trei doze, timp de 10 zile. Medicamentul intră în circuitul sanguin și influențează direct agentul patogen, indiferent de nivelul la care este situat de-a lungul tractului urogenital. Pentru a evita reinfecțiile se administrează și par-tenerului.

În cazuri rezistente, o nouă cură este necesară după 10—15 zile. Se poate asocia și cu un tratament local, pentru a grăbi vindecarea iri-tației vaginale, produsă de leucoreea cauzată de infecție.

2.4.3.3.2. *Atrican, α-tenoil-2-amino-5-nitrotiazolul*. Este mai bine to-lerat decât produsul precedent. Se administrează atât oral, cât și sub formă de comprimate ginecologice.



Colorează urina în galben.

2.4.4. MEDICAMENTE CONTRA TRIPANOSOMIAZEI

Tripanosomiaza sau boala somnului este o boală foarte periculoasă, care apare în afară de păsări, atât la om cât și la animalele domestice și sălbatice; această boală se datorează prezenței în sânge a unor specii de protozoare flagelate din genul *Trypanosoma*: *Trypanosoma gambiense*, producând boala somnului mai ales în regiunile Africii de vest, *T. rhode-siense*, mai frecventă în Asia de est, determinând aceeași boală, și *T. cruzi*, localizată în America centrală, provocând tripanosomiaza ameri-cană (boala Chagas).

Corpul parazitului este foarte mic avînd 20 μ/2—3μ, este helicoidal, are doi nuclei, unul vegetativ, mare, și altul de mișcare, situat la polul posterior, de la care pleacă un flagel lung, depășind învelișul (periplas-tul) pe care-l ridică, formînd o membrană ondulată, accesorii care ser-vesc la mobilitatea foarte mare a parazitului.

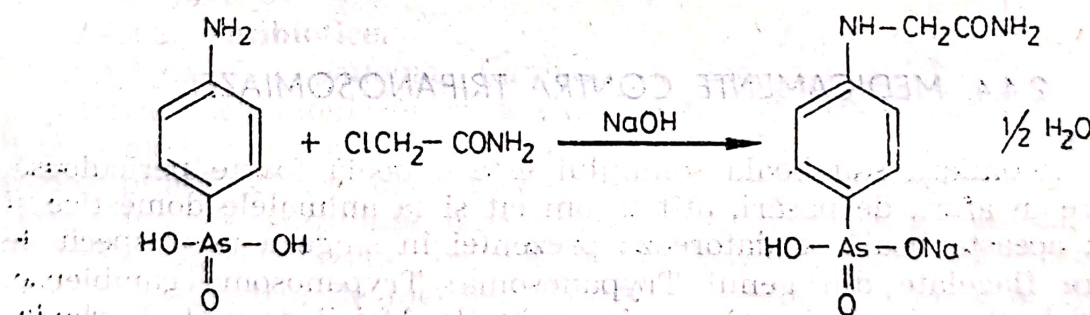
Contaminarea se face prin înțepătura muștei tse-tse, insectă hema-tofagă din genul *Glossina*, ea însăși parazitată prin sugerea sîngelui unui

om sau animal infectat. Infectarea cu *T. cruzi*, frecventă în America, se face cu ajutorul unor insecte hemiptere hematofage, *Triatoma megista*, care înțeapă de obicei fața, de unde le vine și numele de „barberos” sau „Kissing bugs” [29]. În corpul insectei, parazitul evoluează către formele terminale ale ciclului vieții, forme care la *Glossina* poartă numele de metaciclice, și au caracter infectant; aceste metamorfoze se observă la cele două specii africane de tripanosomi. La *T. cruzi*, ciclul este ceva mai complicat, trecând prin forma de *Leishmania*, amintind o schizogonie, apoi la forma *Trypanosoma*, care invadează sângele, terminând cu forma *Critidia* [30]. Parazitul vehiculat de sânge intră în lichidul cerebrospinal și, în final, invadează sistemul nervos central, determinând sindromul neurologic, foarte grav, denumit boala somnului, cu sfârșit fatal.

Există și alte specii de *Trypanosoma*: *T. vivax*, *T. congolese*, *T. evardi*, ultima specie este localizată în partea sudică a Asiei și provoacă boala denumită „surra”, față de care omul este imun, în schimb, caii, cămilele, elefanții și câinii sînt foarte sensibili. Se mai menționează *T. equinum*, localizată în America de sud, și care parazitează în principal caii, aceștia făcînd boala cunoscută sub numele de „caderas”, pe care bovinele, oile și caprele, o fac într-o formă mai ușoară; de asemenea, *T. hippicum*, agent ce provoacă „murrina” sau „derengadera”, boală localizată în zona Canalului Panama, afectînd cu deosebire caii și catirii etc.

2.4.4.1. Derivați ai arsenului sau ai antimoniului.

2.4.4.1.1. *Triparsamida*, *Novatoxil*, *Triponarsil*, *N-fenilglicinamida-p-arsinat de sodiu*, sare monosodică. O pulvere cristalizată ce se obține făcînd să reacționeze, în mediu alcalin de hidroxid sau de carbonat de sodiu, acidul arsanilic (atoxilul) cu cloracetamida [32]. Formează cris-



taie, sensibile la lumină, stabile la aer, ușor solubile în apă, mai greu în alcool, insolubile în eter și cloroform. La 100°, în vid, pierde apa, devenind anhidre.

Triparsamida este fără îndoială un medicament foarte valoros în combaterea bolii somnului, în special în faza mai avansată a maladiei, atunci cînd sistemul nervos este atacat de tripanozom. Conduita tratamentului de atac are o importanță capitală, prelungirea tratamentului fiind obligatorie pînă la revenirea lichidului cefalo-rahidian la formula normală.

Soluția ce urmează a fi administrată pe cale intravenoasă, se prepară la rece, în mod aseptice, într-o concentrație de 10—20%, doză care poate varia între 1 și 3 g; injecțiile se fac săptăminal, timp de 8—10 săptămâni, medicamentul trebuie administrat neîntrerupt mai multe luni în șir pentru a steriliza definitiv organismul.

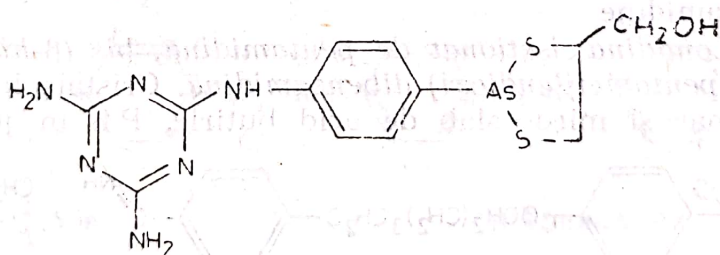
În medicina veterinară, cailor contaminați cu *T. enquinum*, li se administrează, pe aceeași cale, 8—12 g, în injecții repetate săptăminal.

Triparsamida descrisă pune în discuție un principiu relativ la relația existentă între structura chimică și activitatea farmacodinamică. Triparsamida este un derivat arsenical pentavalent, fiind în același timp, și un excelent tripanocid. Fournneau și colaboratorii [33], [34] au preparat o serie de derivați activi farmacodinamic, conținând în molecula lor arsen pentavalent, dintre care s-a detașat prin calitățile sale, stovarsolul sau spirocidul [35], care, la timpul său, a constituit un medicament foarte activ în combaterea sifilisului, avînd avantajul de a fi activ pe cale orală.

Cercetările lui Fournneau și a colab. au demonstrat, contrar concluziilor școlii conduse de P. Ehrlich, că nu numai derivații arsenicali trivalenti (arseno) sînt activi, ci și derivații pentavalenți (arsino), mai puțin toxici, dovedesc calități medicamentoase în combaterea bolilor provocate de *Treponema* (sifilis), *tripsanosomi* etc.

Tot cercetătorii francezi au stabilit: că funcțiile amino și hidroxilul fenolic joacă un rol important în activitatea tripanocidă; că locul funcției amino în pozițiile meta și para, conferă moleculei o toxicitate mai mică, neafectînd acțiunea parazitocidă; că poziția funcțiilor în moleculă este de o importanță capitală: astfel, acidul 3-amino-6-hidroxifenilarsinic și izomerul său 2,4, nu au acțiune curativă decît la nivelul dozei mortale, în timp ce acidul 3-amino-4-hidroxifenilarsinic este eficient la o cincime din doza minimă toxică.

2.4.4.1.2. *Melasoprol*, *Arsobal*, *Mel B*, *Melarsen*, 2-p-(4,6-diamino-s-triazin-2-il-amino) fenilhidroximetil — 1,3,2,-ditiarsolină [36].

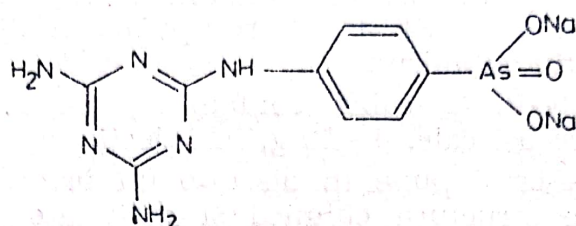


Este un bun tripanocid și se aplică în cazurile în care tratamentul cu triparsamidă se soldează cu rezultate negative.

Doza pentru adult este de 3,6 mg/kilocorp/zi, timp de trei, patru zile în șir sau la două zile o doză; la copii, 1,8 mg/kilocorp/zi, ciclu care se repetă după 7—14 zile [29]. Se administrează pe cale intravenoasă, soluția injectabilă, fiind făcută prin dizolvarea produsului în propilenglicol.

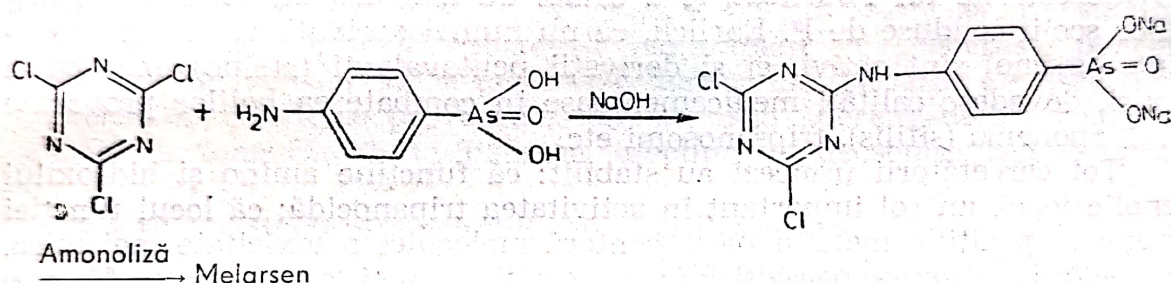
Fiind un medicament arsenical se va administra cu prudență, în funcție de toleranța individuală a bolnavului.

2.4.4.1.3. *Melarsen*, *N*-(4,6-diamino-*s*-triazin-2-il)-arsanilat disodic, foarte apropiat ca structură de Melasoprol. Melarsenul se întrebuințează



cu succes, în unele cazuri în care se dovedește o rezistență a tripanozomilor față de triparsamidă și este considerat ca unul din cei mai valoroși agenți cu acțiune tripanocidă [37].

Se prepară tratând clorura de cianuril cu acidul arsanilic sau acid *p*-aminofenilarsonic, în mediu alcalin; se obține un intermediar diclorotriazinic disodic care, prin amonoliză, se transformă în Melarsen.

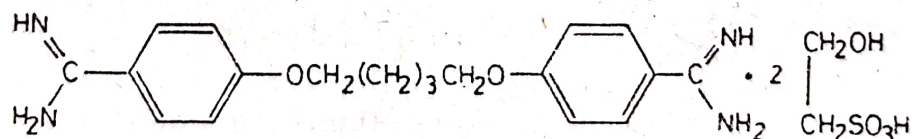


Modul de acțiune al acestui produs, ca și al triparsamidei, constă în inactivarea grupelor sulfhidril ale parazitului prin reacția cu gruparea arsinoxid a medicamentului [44].

Derivații de stibiu s-au dovedit a avea mai puțin succes decât cei arsenicali în combaterea tripanosomiazei; singur emeticul a fost utilizat, cu bune rezultate, în tratamentul parazitozelor bovinelor.

2.4.4.2. Diamidine

2.4.4.2.1. *Lomidina*, isetionat de pentamidină, bis (β -hidroxietan-sulfonat) de *p,p*-(pentametilendioxi) dibenzamidină. Cristale higroscopice cu gust foarte amar și miros slab de acid butiric, P.t. în jur de 180°.



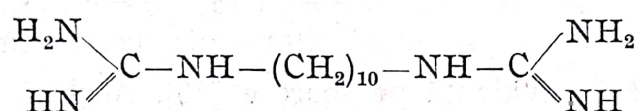
Produsul este solubil în apă, circa 1:4 la 100°, solubil în glicerol, solubil în alcool, insolubil în eter, acetonă, cloroform, eter de petrol; pH-ul soluției 5% în apă este 4,5—6,5. Soluția acestui produs trebuie ferită de lumină.

Se prepară soluții injectabile ce conțin 40 mg Lomidină bază pentru 1 ml, cantitate ce se administrează intramuscular pentru fiecare 10 kg greutate corporală, zilnic sau la două zile. În anumite condiții de tratament, medicamentul este bine tolerat, dar, uneori, se pot produce reacții

secundare cu complicații tardive cum sînt: neuropatii ale trigemenului sau creșterea ureei sanguine, precum și apariția de fenomene alergice. Lomidina se poate administra în scop profilactic, injecții de 4—5 mg/kg. corp, la fiecare șase luni [29].

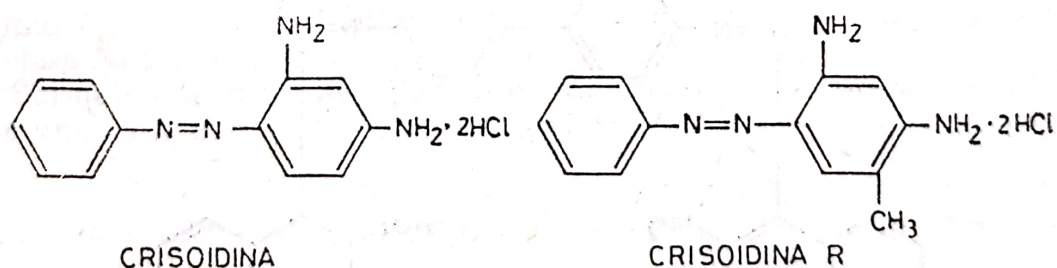
Tratamentul se poate face în cicluri de 8—9 injecții, dar trebuie administrat cu mare prudență din cauza reacțiilor secundare neplăcute, semnalate mai sus.

Acest produs, ca și o serie întreagă de diamidine lineare au fost preparate în urma unei constatări, pe care însă, experiențe ulterioare au dovedit-o nefondată. Se știa că tripanozomii se dezvoltă mult mai ușor și mai bine pe medii glucozate. De aceea s-a încercat combaterea lor cu diferite medicamente cu acțiune hipoglicemiantă, cum este sintalina sau 1,10-bis (guanidino) decanul, medicament cu puternică acțiune



tripanocidă. Sintalina acționa, in vitro, chiar și în prezența glucozei, ceea ce infirma ipoteza inițială de lucru și indica, că acțiunea puternic tripanocidă nu se datora activității sale hipoglicemiante. Toți compușii din seria sintalinei erau activi in vitro, dar acțiunea tripanocidă in vivo lăsa de dorit. În schimb, seria diamidinelor aromatice, de tip lomidină, au dat în practică rezultate foarte bune, reținîndu-se acest medicament.

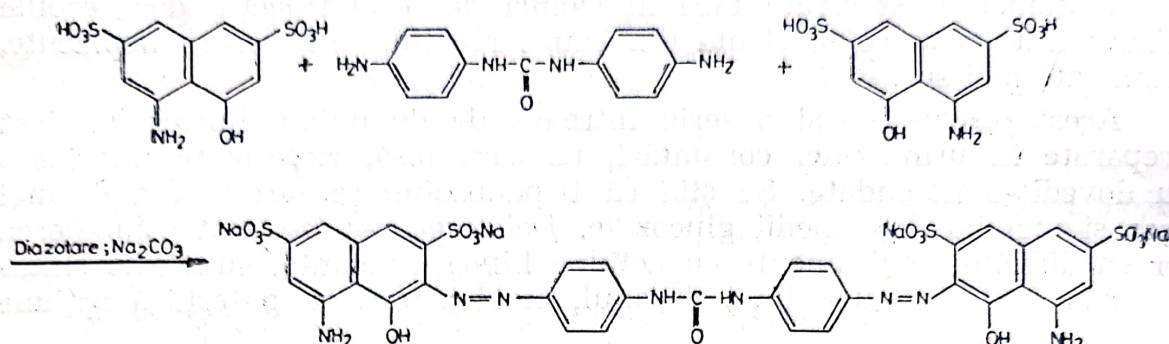
2.4.4.3. Coloranți disazoici. Încă din anii primului deceniu al acestui secol, unor coloranți azoici, cum sînt crisoidina însăși sau clorhidratul de 2,4-diaminoazobenzen (oranj de crisoidină) și clorhidratul de 2,4-diamino-5-metilazobenzen (galben de anilină) sau crisoidina R. P. Ehrlich etc., li s-au atribuit proprietăți tripanocide. Ulterior derivații disazoici



s-au afirmat în terapeutica antitripanosomală și dacă, de exemplu, afridolul violet n-a devenit un agent specific și de uz curent, în schimb a fost un timp cînd roșul de Afridol (Afridol-rot) și albastrul de Afridol (Afridol-blau) s-au burucat de o largă răspîndire în combaterea în masă a tripanosomiazelor africane.

2.4.4.3.1. Afridol violet, Tripan violet, este o uree simetrică a sării de sodiu a acidului p-amino-fenilazo-1-amino-8-naftol-3,6 disulfonic și se prepară prin cuplarea p-diaminodifenilureei diazotată cu acidul 1-amino-

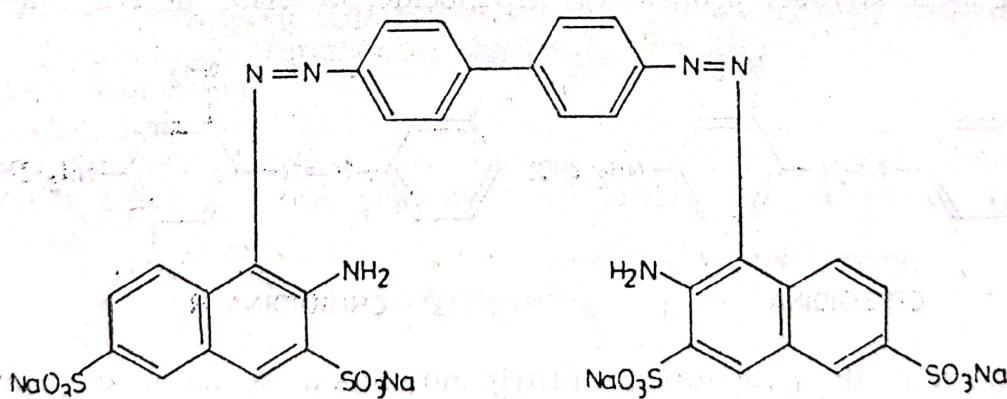
8-naftol-3,6-disulfonic sau acidul H. După cum se constată Afridolul violet este apropiat ca structură suraminei, amîndouă produsele fiind derivați de uree, ca și duramina. Afridolul violet este înzestrat cu acțiune



tripanocidă, pusă în evidență pe șoarece [38]. Această activitate experimentală este din cele mai remarcabile; la om se recomandă a fi întrebuințat în asociație cu atoxilul (p-aminofenilarsonatul monosodic).

2.4.4.3.2. *Roșu de Tripan*, Trypan-rot, este un colorant roșu, a cărei acțiune tripanocidă a fost pusă în evidență, în anul 1904, pe șoareci injectați experimental cu Trypanosoma, care afectează în special animalele domestice, cai, catiri, bovine, porci, capre etc... Vectorul acestui protozoar este tot o insectă din genul Glossina, G. morsitans.

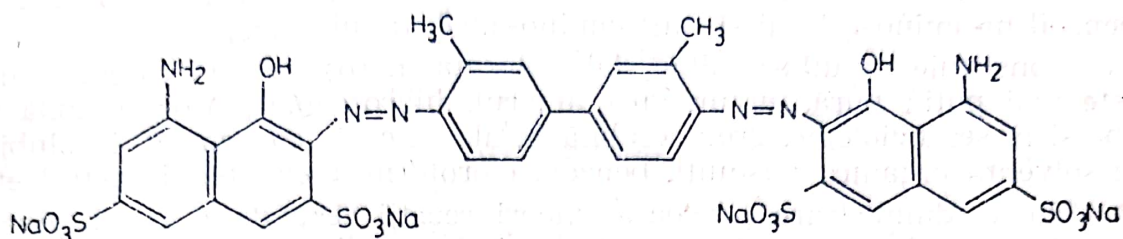
Este un derivat al benzidinei și pentru obținerea lui se cuplează disazoicul benzidinei monosulfonate sodice cu sarea sodică a acidului 2-naftilamino-3,6-disulfonic, după o reacție asemănătoare celeia descrise



la obținerea afridolului violet. Roșul de tripan s-a dovedit a fi activ experimental pe șoarecii injectați cu Trypanosoma equinum, mai puțin activ sau fără influență asupra altor tripanosomiaze.

2.4.4.3.3. *Albastru de Trypan*, Trypan-blau, sarea de sodiu a acidului tolidindisazoic-1-amino-8-naftol-3,6-disulfonic, este un colorant cunoscut înaintea anului 1890, cu bune proprietăți coloristice și a fost

întrebuințat de P. Ehrlich și colab. [40] și de alți numeroși cercetători [38], [41], cu rezultate apreciable, promițătoare.



Se obține prin diazotarea O-tolidinei urmată de

$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}_2 \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{NH}_2 \end{array}$$
 cuplarea cu 1-amino-8-hidroxi-3,6-disulfonatul de sodiu.

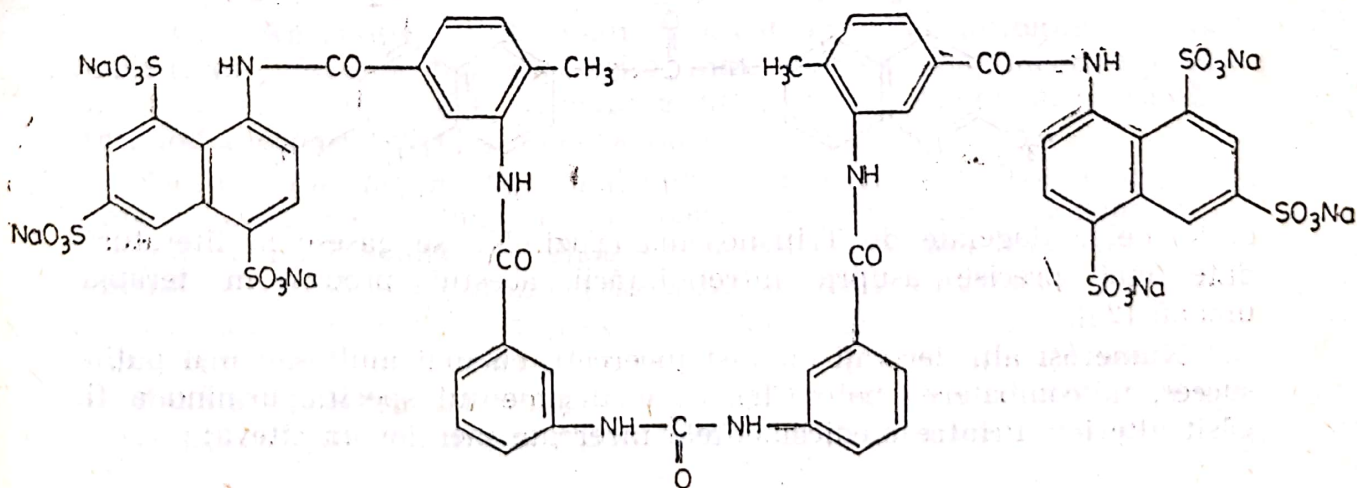
În tripanosomiaza experimentală, în bolile nagana, surra și caderas, acest colorant s-a dovedit puternic activ [31], o singură injecție fiind suficientă pentru sterilizarea animalului.

Cu toată activitatea lor, uneori remarcabilă, coloranții disazoici nu mai figurează astăzi printre medicamentele aplicate în mod curent și pe scară largă în combaterea diferitelor tripanosomiază, fiind preferați alți produși mai maniabili, mai accesibili, cum sînt triparsamida și cițiva derivați arsenicali, lomidina etc... Coloranții disazoici au proprietatea de a colora intens țesuturile și lichidele fiziologice, ceea ce constituie un evident dezavantaj.

2.4.4.4. Derivați de uree.

2.4.4.4.1. *Suramina, Germanina, Moranyl, Bayer 205, Fourneau 309, sim. bis (m-amino benzoil-m-amino-p-metilbenzoil-1-naftilamino-4,6,8-trisulfonat) carbamida, sub formă de sare hexasodică.* Este o substanță albă fără miros, dintre primele medicamente întrebuintate în combaterea tripanomiazăi umane, dar activă și în combaterea helmintiazăelor exotice de tipul filariozelor, maladii determinate de diferite specii de Wuchereria, din clasa Nematodelor.

Suramina a fost descoperită în Germania încă din anul 1917 de către chimiștii casei Bayer, O. Dressel și R. Kothe dar atît prepararea



cît și structura produsului au fost ținute secrete, pînă cînd E. Fournau și colab. [31], în anul 1924, i-au determinat formula.

Suramina este o uree simetrică a sării de sodiu a acidului m-amino benzoil-m-amino-p-toluil-1-naftilamino-4,6,8,-trisulfonic.

Constituie o pulbere albă, slab colorată în roșu sau în cafeniu, cînd este mai puțin pură, cu un gust amarui, higroscopică, ușor solubilă în apă și în ser fiziologic, greu solubilă în alcool etilic concentrat, insolubilă în solvenții organici obișnuiți, benzen, cloroform, eter, eter de petrol etc.

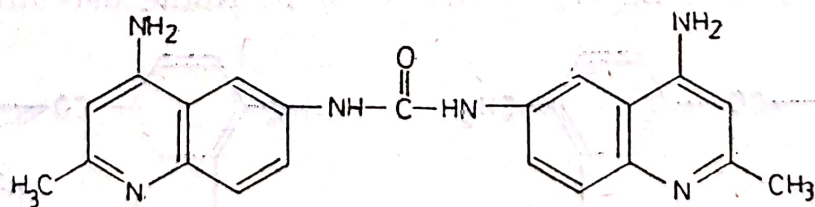
După administrare provoacă uneori reacții secundare: febră, greață și leziuni renale.

Preparatul pur are un index terapeutic de 1/360, iar șoarecele de 20 gr. suportă bine doza 0,01 g, în schimb doza de 0,2 g/kg, pe cale orală, nu este suficientă pentru a proteja șobolanul de o infecție experimentală cu tripanosomi. Cercetări clinice pe om și pe animalele mari au arătat că, deși media indexului terapeutic nu este prea bună, totuși întrebuițind doze suficient de mari, în puține ore, sîngele nu mai conține tripanosomi vii, devenind foarte repede steril [31]. De asemenea, s-a arătat că doza de 3 g, administrată oral bolnavilor suferind de boala somnului, este suficientă pentru a steriliza sîngele pentru o perioadă de cîteva zile, ceea ce favorizează transportul bolnavilor aflați în locuri izolate, la spital.

Suramina se întrebuițează oral, ca preventiv, în doze de 3 g [31], repetate la 10 zile interval, iar curativ sînt suficiente doze de 7—10 mg/kg, administrate pe cale intravenoasă. Obișnuit se prepară o soluție injectabilă în concentrație de 10%, doza totală pentru un tratament fiind de 10—15 g.

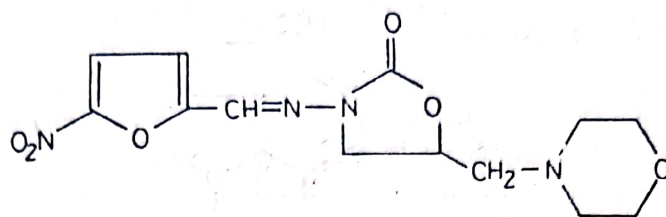
2.4.4.5. Derivați cu nucleu chinolinic. Există un număr important de derivați aparținînd acestei serii chimice, unii dintre ei cercetați experimental pe animale și întrebuițați în medicina veterinară, foarte puțini au pătruns în terapia parazitozelor umane produse de protozoare.

2.4.4.5.1. Surfenul, 1,3-bis (4-amino-2-metil-6-chinolil) urea, produs care a fost testat experimental și care s-a dovedit a fi un bun distrugător



al formelor flagelate de *Trypanosoma cruzi*. Nu se găsesc în literatură date mai precise asupra întrebuițării acestui produs în terapia umană [29].

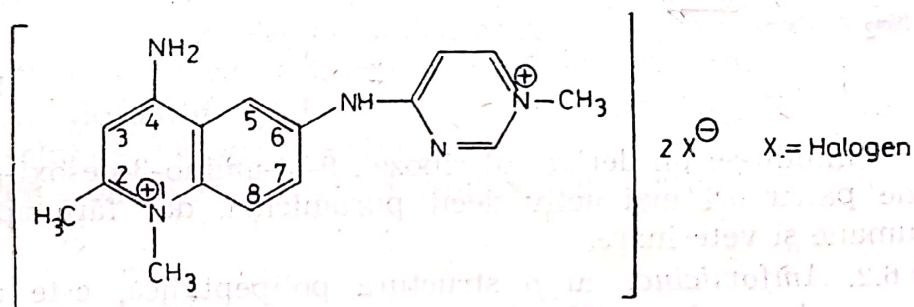
Numeroși alți derivați au fost încercați, cu mai mult sau mai puțin succes, în combaterea bolii Chagas, medicamentul specific urmînd a fi găsit ulterior. Printre medicamentele încercate menționăm cîteva:



LEVOFURALTADONA

Levofuraltadona sau 5-morfolino metil-3-(5 nitro-furfulidenamino)-2-oxazolidinona, cristale galbene, P.t. = 206 (desc.), greu solubile în apă; primachina, metronidazolul, amfotericina B, emetina etc.

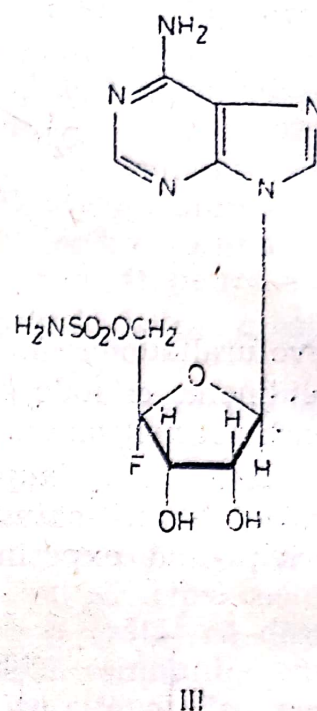
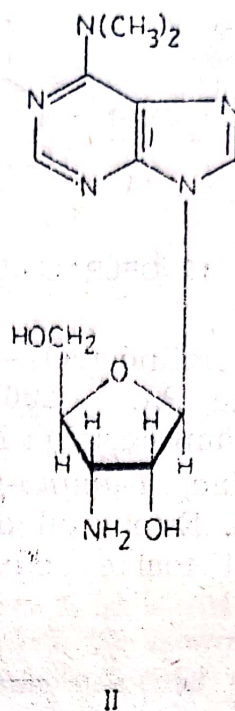
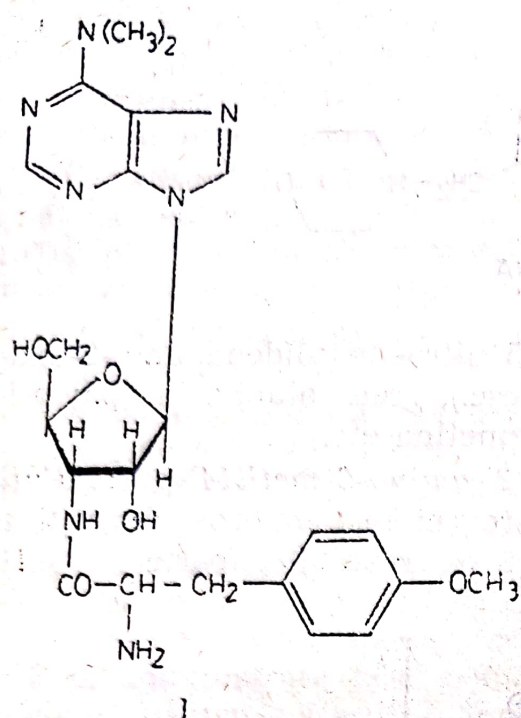
2.4.4.5.2. *Chinapiramina*, 4-amino-6-[(2'-amino-6-metil14'-pirimidinil) amino]-1-metil-chinaldina. Este unul dintre cei mai valoroși derivați ai seriei, fiind experimental foarte activ și cu rezultate foarte bune la



1,25 mg/kg corp, administrat subcutan șoarecelui infectat cu una din speciile de *Trypanosoma* (*T. congolense*, *T. equiperdum* și *T. evansi*). Pentru obținerea de rezultate tot așa de bune în infecțiile cu *T. rhodnense*, *T. gambiense* și *T. brucei* este necesară administrarea unor doze mai mari [43]. Se întrebuințează în medicina veterinară pentru tratamentul animalelor mari, bovine și cai, infectați cu *T. congolense*, sau a cămilor, cu *T. evansi*, fiind singurul agent activ în infecțiile porcilor cu *T. simal*.

2.4.4.6. **Antibiotice.** Deși s-au încercat diferite antibiotice pentru combaterea infecțiilor tripanosomiale, între care se menționează puromicina (vezi cap. Antibiotice cu acțiune citostatică), amfomicina (vezi Cap. Antibiotice polipeptidice) și nucleocidina.

2.4.4.6.1. *Puromicina* (I) s-a dovedit a fi activă în diverse tripanosomiază produse experimental, pe șoarece, de *Trypanosoma gambiense*, *T. equiperdum*, *T. evansi* și *T. rhodesiense*, dar nu vindecă total; doar ameliorează și nu influențează infecțiile provocate de *T. congolense* și *T. cruzi*. Dealtfel, atât puromicina, cât și celelalte două antibiotice menționate, din cauza circulației lor slabe sau a toxicității mari (nucleocidina) nu au nici o întrebuințare practică în medicină. Este totuși important a fi menționate deoarece prin scindarea chimică a puromicinei se elimină fracțiunea o-metil-



tirosinil, obținându-se un derivat al ribozei, 9-(3-amino-3-desoxi-β-D-ribozil (II), de patru ori mai activ decât puromicina, dar fără aplicare în clinicile umane și veterinare.

2.4.4.6.2. *Amfomicina*, cu o structură polipeptidică, este activă în infecțiile experimentale cu *T. gambiense* și *T. rhodesiense*, în doze destul de ridicate, ceea ce împiedică aplicarea în practică.

2.4.4.6.3. *Nucleocidina* (III), antibiotic minor, izolat din *Streptomyces calvul*, este un glicozid al adeninei, în care acidul sulfamic esterifică funcțiunea glucidică. Formează cristale; substanța are o reacție slab alcalină și dă un picrat P. t. = 143—144°.

Este un antibiotic foarte activ, dar și toxic, acționează asupra *T. equiperdum*, *T. congolense* și *T. equinum*, în infecții experimentale pe șoarece. Nu are decât aplicații practice extrem de limitate, din cauza toxicității și a rezultatelor nesigure obținute. Trebuie menționată prezența fluorului în fracțiunea glucidică, fiind primul glucid fluorurat, găsit în natură.

2.4.5. MEDICAMENTE CONTRA LEISHMANIOZEI

Leishmanioza este o boală extrem de răspândită în Africa și Asia centrală și de sud și uneori este semnalată în țările din bazinul mediteranean.

Este determinată de următorii protozoari: *Leishmania donovani* și *L. infantum*, care produc leishmanioza viscerală sau Kala-azar; prima

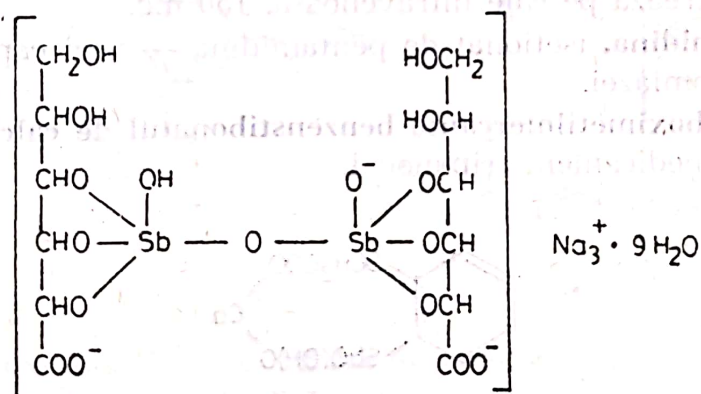
specie este mai răspândită în India și în țările învecinate și atacă în special adulții, iar a doua, mai frecventă în țările din jurul Marii Mediterane, atacă, în special copiii. Există o a doua formă de leishmanioză, leishmanioza cutanată, provocată de *L. tropica* (*L. braziliensis*), denumită ulcer sau „buton” de Orient, frecventă și în America.

Paraziții ce produc leishmanioza viscerală au o formă ovală 6/4 μ , sînt binucleați, cu un nucleu mare și unul mic alungit ca o baghetă, foarte intens colorabil: constituie forma „leishmania”, localizată în celulele reticulohistocitare, unde se înmulțesc în mod considerabil distrugînd celula gazdă. Contaminarea se face prin înțepătura unei insecte din genul *Phlebotomus*, în al cărui tub digestiv se găsește parazitul, care are un aspect alungit, acicular de 15—20/2—4 μ . Partea sa anterioară este prevăzută cu un flagel care facilitează mobilitatea parazitului; în această fază, formei parazitului i se atribuie denumirea de „leptomonas”.

Boala netratată devine foarte gravă și se termină cu moartea omului sau animalului parazitat.

Medicamentele de elecție pentru combaterea cu succes a leishmaniozei viscerale s-au dovedit a fi cele pe bază de antimoniu.

2.4.5.1. Glucantim, R.P. 2168, antimoniat de N-metilglucamină, pulvère solubilă în apă, insolubilă în alcool, eter, cloroform, produs obținut din N-metilglucamină și pentoxid de antimoniu. Acest medica-



GLUCANTIM

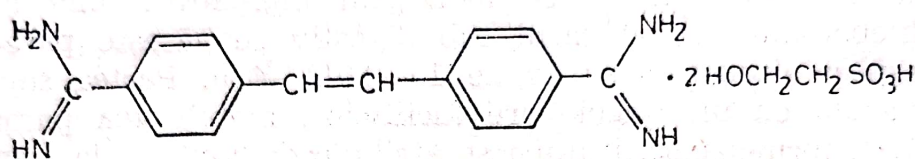
ment este un derivat de antimoniu pentavalent. Se administrează în injecții intramusculare profunde, doza zilnică fiind de 0,10 g/kg greutate corporală pe zi, doză divizată în două sau trei fracțiuni, nedepășindu-se 6 g; de medicament zilnic. Seria unui tratament cuprinde 10—12 zile, ciclul putînd fi repetat după pauze de 10—15 zile între serii de tratament.

Glucantimul se condiționează în fiole a 0,30 g/ml.

Un tratament antimonial asemănător este preferat în Uniunea Sovietică cu Solusurmină, o combinație de antimoniu cu acid gluconic. Se prezintă sub forma unei pulveri cristaline, ce conține 20—22% antimoniu.

solubilă în apă bidistilată. Soluția nu se păstrează mai mult de două pînă la trei zile. Tratamentul cu acest medicament se face după o schemă precisă, care se găsește în manualele de specialitate [29].

2.4.5.2. Stilbamidina isetionat, di (β -hidroxietan sulfonat) de 4,4' stilbendicarboxamidină, pulvere cristalină, care se decolorează la lumină, P.t. = 290° (desc.), solubilă în apă, 2,5—3 g la 1 ml apă, mai puțin solubilă în metanol, 1,5 g la 100 ml, pH-ul soluției apoase 0,5% 5,5—6,5. În mediu neutru sau alcalin, soluția este instabilă, iar stabilitatea soluțiilor

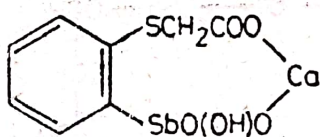


la încălzire este funcție de pH: la pH 5,5 și la 120° medicamentul se descompune în proporție de 0,7% după 10 minute de încălzire, 6% după 30 minute, 14% după 60 minute. La pH 4,7 după 60 minute de încălzire la 120° , produsul nu se descompune, ceea ce înseamnă că soluțiile injectabile pot fi sterilizate printr-o fierbere foarte scurtă sau prin autoclavare, dacă pH-ul nu este prea ridicat, trebuind să fie menținut în zona acidă.

Se administrează pe cale intravenoasă, 150 mg.

2.4.5.3. Lomidina, isetionat de pentamidină — vezi cap. medicamente contra tripanosomiazei.

2.4.5.4. Carboximetilmercapto benzenstibonatul de calciu este de asemenea un bun medicament tripanocid.



În afară de medicamentele indicate mai sus pentru combaterea leishmaniozei viscerale, dintre cele cunoscute se mai recomandă emetina și dihidrometina, amfotericina B, o serie de derivați ai 8-aminochinolinei, care au dat rezultate acceptabile în infecțiile experimentale, însă baza tratamentului acestei maladii o constituie tot derivații antimoniali.

În combaterea leishmaniozei cutanate, boală care se poate vindeca și spontan, în special pentru accelerarea vindecării, se poate fixa un tratament local prin infiltrații în pereții ulcerului cu soluție 1% de sulfat de berberină, de clorhidrat de emetină, 0,01—0,02 g, sau se poate face un tratament cu fuadină sau cu glucantim, administrînd injecții intramusculare după indicațiile tratatelor de specialitate.

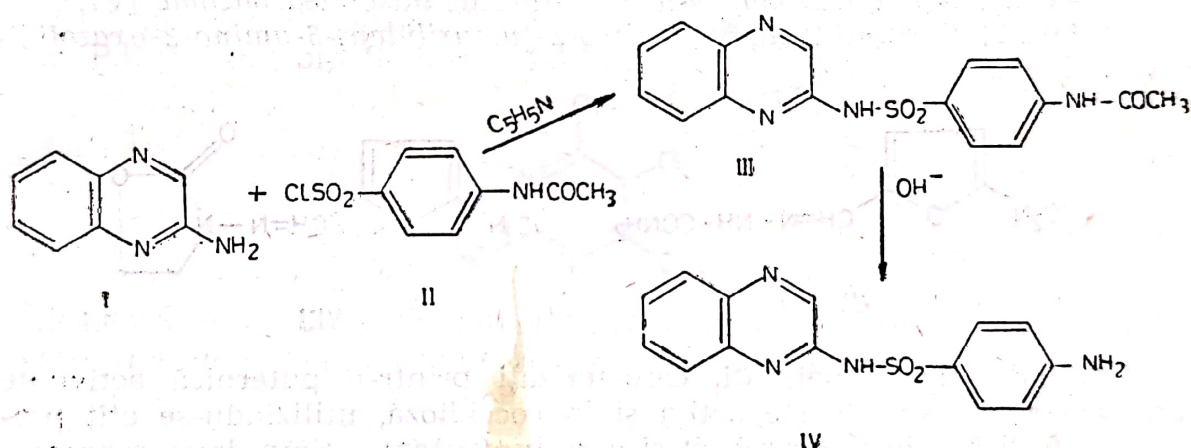
2.4.6. MEDICAMENTE CONTRA COCCIDIOZEI

Coccidioza este o maladie foarte răspândită printre mamifere și păsări, foarte gravă; netratată produce pierderi economice însemnate printre animalele (bovine, oi) și păsările de casă, în special printre acestea din urmă. Această boală se datorește infecției cu diferite specii de *Eimeria*, dintre care cităm *E. tenella*, *E. brunetti*, *E. necatrix*, *E. acervulina*, specii care atacă cu deosebire păsările de curte, în special puii de găină. De asemenea, puii de curcă, sînt foarte sensibili la unele specii de *Eimeria*.

Medicamentele cele mai active în combaterea acestei boli sînt sulfamidele și antagoniștii acidului p-aminobenzoic.

2.4.6.1. **Sulfamide.** Se întrebuintează sub formă de săruri de sodiu, solubile și se administrează odată cu apa de băut.

2.4.6.1.1. *Sulfachinoxalina*, N_1 -(2-chinoxanilin) sulfamida, $C_{14}H_{12}O_2N_4S$, se prepară din 2-aminochinoxalina (I) și acetilsulfanilclorura (II), în prezența piridinei; intermediarul (III) rezultat, se hidrolizează obținînd-



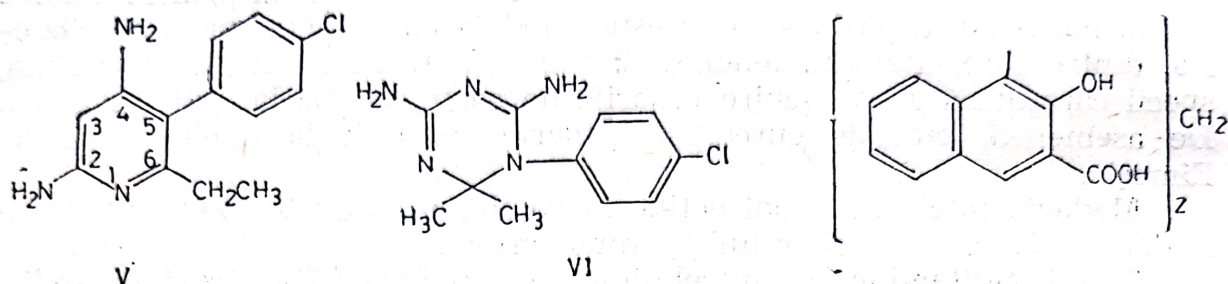
du-se sulfachinoxalina (IV) sub formă de cristale, P.t. = $277-248^\circ$, solubile în soluții alcaline de hidroxid sau carbonat de sodiu. Sarea de sodiu $C_{14}H_{11}O_2N_4SNa$, cunoscută sub denumirea de Embasin sau Aviochina, este foarte solubilă în apă; soluția de 10% are un pH în jur de 10. Sarea amorfă este delicvescentă, absoarbe dioxidul de carbon, punînd în libertate sulfachinoxalina insolubilă.

Excelent medicament pentru combaterea coccidiozei în special a păsărilor de curte, pui de găină, de curcan, de fazan; de asemenea sulfachinoxalina este activă în coccidioza animalelor, mai mari; bovine, oi dar și a iepurilor.

Din seria sulfamidelor active în coccidioză se mai menționează sulfamidina (sulfametozina) și sulfaguanidina (vezi capitolul Sulfamide).

Ca o consecință logică a faptului că sulfamidele sînt active în coccidioză este de presupus că și antagoniștii acidului p-aminobenzoic și

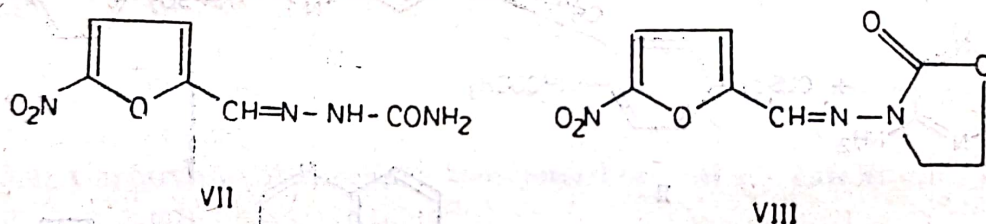
respectiv acidului folic vor avea un efect pozitiv în combaterea acestei boli. Din acești antagoniști sînt cunoscuți derivații 2,4-diaminopirimidinei și 2,2-dialchil-1-aril-4,6-diamino-1,2-dihidro-s-triazinei, respectiv 5-(p-clor-fenil)-2,4-diamino-6-etilpirimidina (pirimetamina) (V) și 1-(p-clorfenil)-4,6-diamino-2,2-dimetil-1,2-dihidro-s-triazina (VI) ca pamoat.



2.4.6.2. Alte produse. Cu toate că sulfamidele mai sus-citate au dat rezultate bune în combaterea coccidiozei, completările efectuate cu produse aparținînd altor clase chimice sînt foarte numeroase și diverse, cum ar fi nitroderivații.

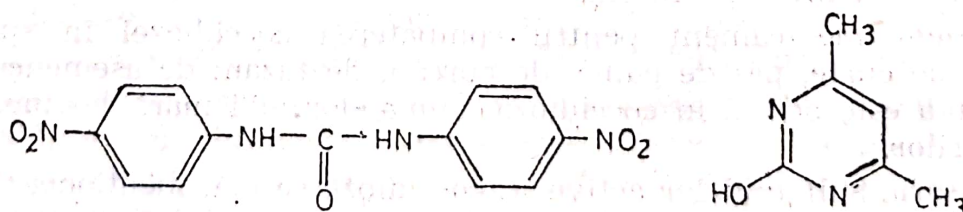
2.4.6.2.1. Nitrofurazona, 5-nitro-2-furaldehidsemicarbazona (VII).

2.4.6.2.2. Furazolidona, N-(5-nitro-2-furfuriliden)-3-amino-2-oxazolidinona (VIII).



Amîndoi acești derivați, caracterizați printr-o puternică activitate antibacteriană, sînt foarte activi și în coccidioză, utilizîndu-se atît preventiv (0,0055% în mîncare) cît și curativ, 0,0165%, timp de șasesprezece zile, pentru nitrofurazonă, și, respectiv, 0,005% preventiv și 0,011% curativ, pentru furazolidonă.

2.4.6.2.3. Nicarbazina, Nicrazina, Nicoxina, complex echimolecular din 4,4-dinitrocarbanilidă și 4,6-dimetil-2-pirimidinol. Obținut prin agitărea soluției ambelor substanțe în metanol și cristalizare din acest solvent. Primul constituent, 4,4'-dinitrocarbanilida, are o acțiune pozitivă în coc-

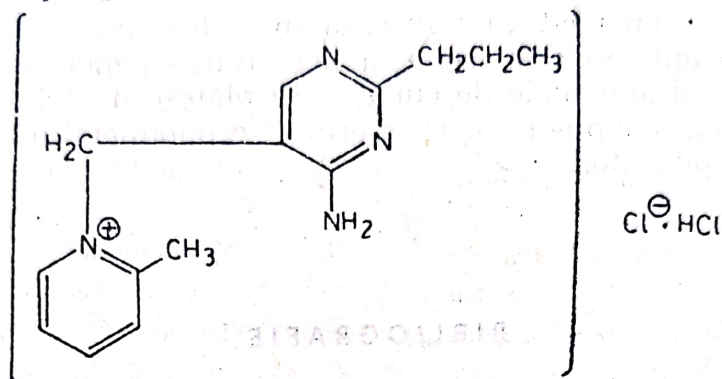


cidioză, în timp ce pirimidinolul, al doilea constituent, este lipsit de activitate. Amestecul lor, preparat prin simplă amestecare, nu are o

activitate semnificativă, în timp ce obținut prin metoda indicată mai sus, este de zece ori mai activ decât 4,4'-dinitrocarbanilida ca atare.

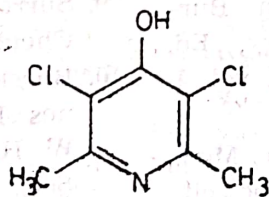
Se prezintă sub formă de cristale, P.t. = 267—275°, insolubile în apă, dar triturat cu apă, complexul se descompune.

2.4.6.2.4. *Amprolium*, clorhidratul clorurii de 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)-metil]-2-picolinium, cristale, P.t. = 248—249° (desc.), ușor so-

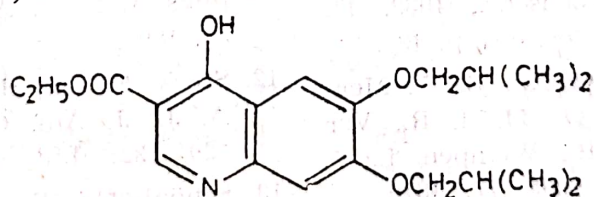


lubile în apă, metanol, alcool etilic de 95° și dimetilformamidă, puțin solu-
bile în etanol absolut, practic insolubile în isopropanol, butanol, dioxan,
acetona, acetat de etil, acetovinil, isooctan.

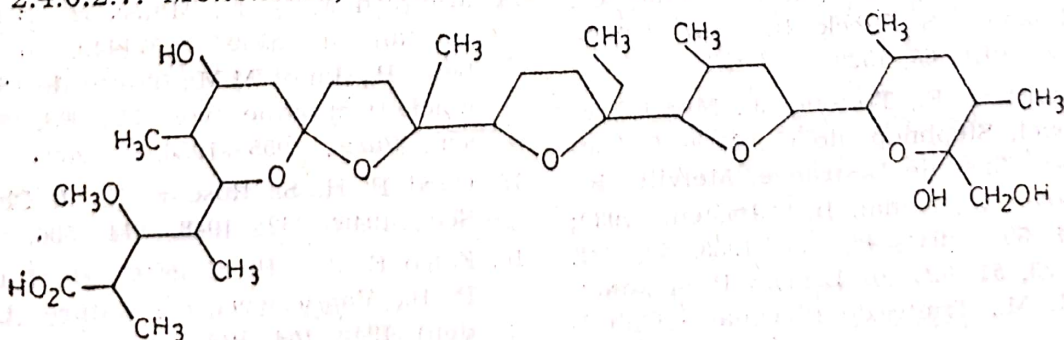
2.4.6.2.5. *Metilclorpidol*, 3,5-dicloro-2,6 dimetil-4-piridinol, substanță
solidă, P.t. = 320°, practic insolubilă în apă.



2.4.6.2.6. *Buchinolat*, *Buquinolate*, 4-hidroxi-6,7 diisobutoxi-3-chino-
lincarboxilat de etil, substanță cristalizată, P.t. = 288—291°.



2.4.6.2.7. *Monensina*, antibiotic produs de *Streptomyces cinnamoni*-



sis [43], are o structură destul de complexă și ca agent contra coccidiozei este foarte activ în infecțiile experimentale.

După cum se constată din cele de mai sus, reiese că, în afară de sulfamidele menționate, medicamentele cele mai curențe pentru protecția și tratamentul păsărilor și animalelor de curte atinse de coccidioză, s-au realizat, în urma cercetărilor întreprinse, un mare număr de substanțe noi, dintre care numai câteva figurează în cadrul acestui capitol. Gama largă de agenți anticoccidiali reflectă necesitatea generală de a pune la adăpost păsările și animalele de curte, care plătesc un tribut considerabil coccidiozei, înregistrându-se mari pierderi economice, în absența unui tratament corespunzător.

BIBLIOGRAFIE

1. Woodward R. B., Doering W. E., J. Chem. Soc., 1944, 66, 849; 1945, 67, 860.
2. Ehrlich P., Guttman J., Klin. Wochschr., 1891, 28, 953, in Burger A., Medicinal Chemistry, Ed. Wiley-Interscience, N.Y., 1970, vol. I, p. 492.
3. Schulemann W., Proc. Roy. Soc. Med., 1932, 25, 897, in Burger A., loc. cit., p. 493.
4. Schulemann W., Schönhöfer F., Winger A., Klin. Wochschr., 1932, 11, 381, in Burger A., loc. cit., p. 493.
5. Elderfield R. C., Claflin E. F., Mertel H., McCurdy O., Mitch R., Ver Nooy C., Wark B., Wempen I., J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 4819.
6. Drake N. L., Van Hook J., Carman J. Hayes R., Johnson R., Kelley G., Melamed S., Peck R., Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1529.
7. Fourneau E., Tréfouel J., Mmè J. Tréfouel, Stephnopoulo G., Melle G. Benoit, Mme de Lestrangé, Melville K., Bovet D., Annal. Inst. Pasteur, 1930; 44, 503; 1931, 46, 514; 1933, 50, 731, 1933, 51, 828; in Lebeau P. și Janot, M. M., Traité de Pharmacie Chimique, vol. IV, Ed. Masson, Paris, 1955, 1956, p. 2507.
8. Surrey A. R., Hammer H. F., J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 113.
9. Surrey A. R., Hammer H. F., J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1814.
10. Burckhalter J. H., Tendick F. H., Jones E. M., Jones P. A., Holcombe W. H., Rawlings A. L., J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 1363.
11. Burckhalter J. H., Tendick F. H., Jones E. M., Holcomb W. F., Rawlings A. L., J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 1894.
12. Steck E. A., Halock L. L., Hollan A. J., J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 129, 132; ibid., 1946, 70, 4063.
13. Schönhöfer F., Z. Physiol. Chem., 1942, 274, 1.
14. Mietzsch E. G. F., Mauss H., Brevet german nr. 553072; 571449, in Lebeau P., Janot M.M., Traité de Pharmacie Chimique, vol. IV, Ed. Masson, Paris, 1955—1956, p. 2635.
15. Curd F. H. S., Rose F. L., J. Chem. Soc., 1946, 362; 1948, 574, 586.
16. Falco E. A., Hitchings G. H., Russel P. B., Vanderwerf H., Nature (London), 1949, 164, 107.

2.5. MEDICAMENTE ANTILUETICE

Luesul sau sifilisul este o maladie infecțioasă cronică, foarte gravă prin manifestările ei tardive, determinată de infestarea organismului de către un microorganism spiralat, helicoidal, cu numele de *Treponema pallidum* sau *Spirocheta pallida*. Poziția sa exactă pe scara de clasificare zoo-botanică nu este pe deplin fixată, deoarece unii autori o cataloghează printre bacterii, iar alții printre protozoare. În orice caz, *Treponemei* i s-a fixat o poziție intermediară între bacterii și protozoare, situându-o în ordinul *Spirocheta*, familia *Treponemataceae*, genul *Treponema*. Din acest gen există și alte specii patogene pentru om, cum ar fi *Treponema pertenue*, *T. carateum* sau *pinta* și *T. bejel*, specii care sînt considerate de unii specialiști ca mutații genetice ale agentului sifilisului, mutații care cu timpul s-au diferențiat, iar alții consideră că, în realitate, toate aceste specii n-ar fi decît una și aceeași *T. pallidum*, iar comportarea sa diferită la om ar fi în legătură cu acțiunea factorilor interni și mai ales externi [1].

T. pallidum este un microorganism fin, spiralat, avînd 6—14 spire primare, regulate și unghiulare; dimensiunile *treponemei* variază între 2 și 20 μ avînd lungimea medie de 6—15 μ , iar grosimea cuprinsă între 0,09 și 0,3 μ ; distanța între spire este 0,04 μ , iar adîncimea lor de 1,5 μ . Corpul microorganismului este drept, ascuțit la cele două capete, toate spirele fiind perpendiculare pe axa longitudinală. *Treponema* este foarte mobilă, are mai multe posibilități de mișcare, dar mișcarea de înșurubare înainte și înapoi, ca aceea a unui tirbușon, este cea mai eficientă pentru deplasarea microorganismului. Acesta este limitat la partea exterioară de o membrană externă elastică și fragilă, sub care se găsește o membrană parietocitoplasmatică; între cele două membrane se situează un aparat locomotor, format din două fascicule, fiecare conținînd cîte trei fibrile, orientate către fiecare pol, dar reunindu-se în partea centrală, formînd un singur fascicul, cu șase fibrile. Restul cavității este constituit din elementele obișnuite ale unei celule: citoplasmă, vacuole, ribozomi, nucleu etc. Multiplicarea se face prin diviziune transversală, rar prin diviziune longitudinală [1]. *Treponema* este un microorganism foarte fragil și sensibil la factorii externi; în special, uscăciunea o omorîă foarte repede, dar în condiții speciale și în anaerobioză poate fi menținută în viață timp de cîteva săptămîni și chiar luni de zile. De asemenea, lumina, ca și căldura la peste 41° sînt factori defavorabili pentru vitalitatea microorganismului; dimpotrivă frigul este un element favorabil menținerii motilității *treponemei*, care încă la temperatura de -78°, își păstrează virulența timp de peste nouă ani. Agenții chimici, soluțiile diluate de biclorură de mercur, alcoolul, săpunurile și alte antiseptice distrug *treponema*, la fel oxigenul, fapt pentru care mediul anaerob este favorabil multiplicării microorganismului. În altă ordine de idei, cercetările pe animale au stabilit că în sifilisul experimental există o imunitate ade-

vărată, postinfecțioasă, după cum se întâlnește și alergია sifilitică, proprietate nouă cîștigată de animalul în experiență, după prima infecție [1].

Sifilisul este o boală contagioasă, transmițîndu-se în marea majoritate a cazurilor prin raport sexual; de asemenea, contaminarea poate avea loc și extravenerian, prin sărut, alimentație, transfuzie de sînge etc., prin diverse obiecte de menaj infectate, aparate muzicale de suflat etc., și prin diverse secreții ce conțin treponeme.

Evoluția sifilisului este destul de lungă, iar dovada unei infecții este apariția șancerului sifilitic, ce caracterizează sifilisul primar; între timp la locul infecției treponemele intră în sînge și în cîteva ore sînt vehiculate și prin căile limfatice ajung la ganglionii limfatici regionali, iar în cîteva zile în sînge și chiar în lichidul cefalorahidian, infecția generalizîndu-se. Acest stadiu de evoluție este cunoscut sub denumirea de sifilis secundar florid. După o perioadă de latență de cîteva ani, apar leziuni, pe unul sau mai multe organe, definind sifilisul terțiar. În acest stadiu evolutiv, au loc complicații, în special de ordin nervos și/sau cardiovascular, care scurtează viața omului [1].

Identificarea treponemei din secrețiile sifilitice, se poate face în mod direct prin examen la ultramicroscop sau prin diverse tehnici de colorare. Există și metode indirecte, seroreacțiile, care pun în evidență anticorpii din serul celui contaminat, anticorpi induși de infecția sifilitică. Amănunte în legătură cu tehnicile directe de identificare a treponemei și de cele indirecte, prin realizarea seroreacțiilor, se găsesc în manualele medicale de specialitate.

Pentru combaterea acestei boli grave și înșelătoare prin lunga sa perioadă de latență, există un număr nu prea mare de medicamente, dar cele care există sînt extrem de active. Printre acestea în capul listei se situează penicilinele; după acestea urmează, uneori ca medicamente adjuvante, vechea medicație din care fac parte bismutul, mercurul, arsenicul etc.

2.5.1. PENICILINOTERAPIA

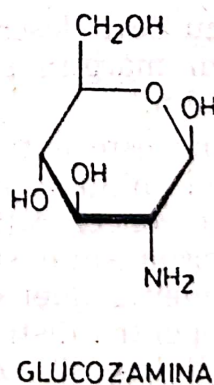
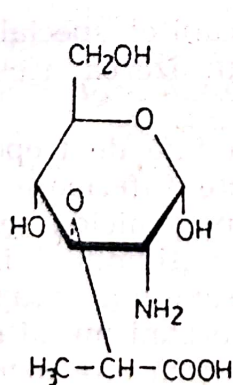
Penicilinele au fost descrise într-un capitol special consacrat Antibioticelor. Ne vom mărgini să descriem utilizarea acestor substanțe în combaterea sifilisului.

Benzilpenicilina este extrem de activă față de treponema sifilisului, astfel, concentrația minimă inhibitorie este inferioară concentrației de 0,01 $\mu\text{g/ml}$. Totuși concentrația serică treponemicidă, pentru a menține permanent microorganismul sub influența antibioticului, este mai mare: 0,03 $\mu\text{g/ml}$. Permanența unei concentrații sanguine terapeutice constituie un factor esențial pentru distrugerea microorganismului și implicit vindecarea bolnavului. Reiese din cele de mai sus, că este foarte comod pentru pacient să i se administreze penicilina cu acțiune prelungită, de tip efitor, moldamina etc. Într-adevăr, cu toată activitatea ei extrem de puternică, penicilina G, fiind ușor difuzabilă și eliminată foarte rapid,

este necesar, pentru a menține o concentrație sanguină terapeutică, să se administreze bolnavului 600.000—800.000 unități pe zi, doza pentru o cură ridicându-se la 6-12.000.000 unități. Aceasta înseamnă a injecta bolnavul la fiecare trei sau patru ore. Amestecul de penicilină G, 100.000 unități și benzatinpenicilină 300.000 unități menține concentrația terapeutică dorită, timp de 12—14 ore. Benzatinpenicilina, sub denumirea de moldamin sau extencilina etc., asigură, în urma unei singure administrări intramusculare de 2.400.000 de unități internaționale, o concentrație terapeutică pînă la 30 de zile, dar pentru a asigura pacientului o protecție mai eficientă, Ministerul Sănătății recomandă administrarea a două injecții a 1.200.000 unități internaționale săptămînal, pînă la completarea dozei pentru o cură de 6 la 12.000.000 unități. Se mai recomandă trei injecții a 2.400.000 unități internaționale la intervale de șapte zile. Se mai poate administra clemizolpenicilina G (Megacilina), 1.000.000 unități internaționale, zilnic sau la două zile [1].

Mecanismul de acțiune al penicilinei asupra microorganismelor, deși nu este absolut perfect lămurit, este un proces biochimic, destul de complicat, care se desfășoară la nivelul membranei externe a microorganismului, atacat de penicilină sau de alte antibiotice cu structura asemănătoare β -lactamică, cum sînt cefalosporinele. În acest domeniu se cunosc astăzi un mare număr de date noi, extrem de importante. Astfel, în ceea ce privește structura chimică a membranei externe se știe că este constituită dintr-o varietate de biopolimeri, între care se numără: lipoproteinele, lipopolizaharidele, acidul teichoic și mucopeptidele. Aceste mucopeptide se înlanțuie prin legături în cruce formînd molecule uriașe, care conferă celulei rigiditatea și forma sa și care au luat numele de „murein sacculus” sau mai simplu mureină. Mucopeptida respectivă, denumită și murcină sau muropeptidă, și care servește la construirea mureinei, este un polimer ramificat în care axul principal este format dintr-o alternare a D-N-acetil-glucosaminei și a acidului N-acetilmuramic, prezentînd între ei β -legături în 1—4.

Acidul muramic sau 2-amino-3-o-(1-carboxietil)-2-desoxi-D-glucosa este un aminoglicid de natură acidă, izolat din membranele externe ale



celulelor bacteriene, cristalizat din apă. P.t. = 152—154°, $[\alpha]_D^{20} + 109^\circ$ (c = 2 în apă).

Acidul teichoic, ca și acidul muramic, a fost izolat din pereții celulari ai unui număr divers de bacterii; este constituit din esteri polimeri ai acidului fosforic, conținând în moleculă glicerol sau ribitol, după natura speciei bacteriene.

Pe structura alternantă glucozamină-acid muramic, se grefează lanțuri polipeptidice cu structură variabilă în funcție de natura speciei bacteriene. De exemplu lanțul peptidic din membrana externă a stafilococului auriu este format din L-alanină, acid D-glutamic, L-lizină și D-alanină, aminoacizi care se leagă într-o ordine anumită.

În cele de mai sus s-au expus foarte sumar noțiuni noi în legătură cu structura externă a membranei bacteriene, dar problema este mult mai complicată și expunerea ei ar fi depășit obiectivul și dimensiunea acestei lucrări.

Fapt este că, penicilina împiedică treponemele, pe cale de multiplicare, să-și realizeze învelișul protector de mucopolizaharide, ceea ce produce liza și moartea celulei.

Este explicabil de ce în perioada de latență a sifilisului, când membranele formate de mucopolizaharide sînt bine consolidate, ca și în sifilisul tardiv, penicilina nu este activă; eficacitatea ei fiind foarte puternică în faza inițială de multiplicare a treponemelor. În plus, s-a observat și un fenomen de rezistență a acestora față de penicilină.

În fața unei alergii la penicilină, fenomen foarte grav, care poate pune în pericol viața bolnavului, aceasta se poate înlocui cu eritromicină, spiramicină sau carbomicină, antibiotice cu bună acțiune treponemicidă, dar fără o difuzibilitate comparabilă cu a penicilinei, acestea nefiind capabile, lucru esențial în sifilis, să pătrundă în lichidul cefalorahidian. Antibioticele amintite se administrează în doze de 2—3 grame/zilnic, timp de 15—20 de zile pentru o cură. Tetraciclina, treponemicidă și difuzibilă în lichidul cefalorahidian, pot înlocui penicilinele, administrîndu-se în doze de 1—2 g/zilnic, timp de 20—30 de zile. De asemenea, cloramfenicolul, activ asupra treponemei, în doza de 2—4 g/zilnic, timp de 10—15 zile, deși penetrabil în lichidul cefalorahidian, se întrebuițează mai rar, din cauza complicațiilor grave hematologice pe care le dă. Dar, în general, antibioticele cu spectru larg de acțiune înlocuiesc cu succes penicilina, cînd aceasta nu se poate administra, avînd și avantajul de a avea acțiune treponemicidă și în faza de latență, nu numai în faza de multiplicare.

Administrarea de penicilină în terapia sifilisului, cu toată lipsa de toxicitate a antibioticului, nu este lipsită de unele accidente survenite în timpul tratamentului. Astfel, în timpul acestuia, un mare număr de treponeme se lezează, mor, ceea ce are drept urmare eliberarea de material proteic suficient devenit antigenic [2]. Consecința practică a acestei declanșări explozive de produse antigenice este apariția neașteptată a temperaturii la 39,5—40° (hiperpirexie), după cîteva ore de la administrarea antibioticului, concomitentă cu exacerbaria manifestărilor sifilitice. Această manifestare termică este cunoscută sub denumirea de reacția Jarisch-Herxheimer. S-a demonstrat experimental că o creștere a temperaturii corpului de 1,5—2°, timp de zece ore, în timpul administrării penicilinei, mărește eficacitatea curativă a antibioticului cel puțin de

la 8 la 10 ori [3]. Al doilea accident, ce poate surveni mai ales la bolnavii cu sifilis tardiv, este cunoscut sub denumirea de paradox terapeutic, datorat faptului că involuția rapidă a leziunilor anatomice din organele vitale determină serioase tulburări funcționale, ca apariția unei insuficiențe coronariene sau a unei tromboze etc. Acest paradox nu este specific penicilinoterapiei, fiind observat și în urma tratamentului arsenical [2].

Șansele de vindecare totală a sifilisului sînt cu atît mai mari, cu cît medicația este începută mai devreme, bineînțeles, în urma unui diagnostic sigur prin ultramicroscopie, iar vindecarea radicală se obține atunci cînd toate treponemele sînt distruse, ceea ce se întîmplă în luesul precoce-primar și secundar. În cazul sifilisului tardiv latent, se realizează numai o vindecare simptomatică, cu absența tuturor simptomelor bolii și posibilității de contagiune, fără sterilizarea completă a organismului.

Alături de acest tratament modern pe bază de peniciline, pentru combaterea mai efektivă a sifilisului se asociază medicația clasică, compusă din administrarea sărurilor de bismut, de arsen etc., uneori făcîndu-se apel și la piretoterapie. În acest mod se urmărește scurtarea tratamentului și reducerea numărului rezultatelor negative; de aceea, în scopul realizării unei terapii cît mai eficiente, s-au stabilit, pe baza experienței, multe scheme de tratament.

2.5.2. DERIVAȚI ORGANO-METALICI FOLOSIȚI ÎN COMBATEREA LUESULUI

Acest capitol cuprinde studiul sărurilor de arsen, de bismut și de mercur. Tratamentul cu astfel de săruri a constituit medicația veche, singura existentă pînă la introducerea în clinică a penicilinoterapiei. Astăzi, acest tratament, a fost înlăturat ca un sistem curativ antisifilitic principal, devenind un tratament ajutător, de categoria a doua, recomandat numai atunci cînd medicul crede de cuviință, în scopul consolidării și extinderii eficienței penicilinoterapiei. Mecanismul eficacității acestor derivați organo-metalici constă în capacitatea lor de a se combina cu grupările sulfhidril din corpul spirochetelor sau al paraziților în general, antagonismul existent dintre B.A.L.* și sărurile de arsen sau bismut constituind o dovadă.

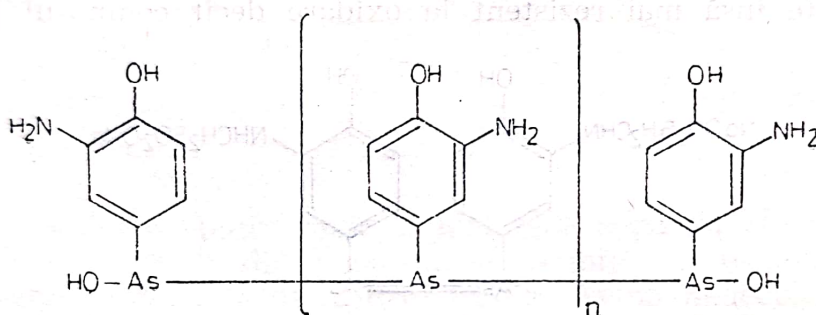
2.5.2.1. Derivați de arsen. Din anul 1907, cînd P. Ehrlich, în urma unor generoase și mari eforturi, descoperă arsfenamina, denumită de el salvarsan, înzestrată cu proprietăți treponemicide, chimia derivaților de arsen a înregistrat o mare dezvoltare, în vederea valorificărilor în chimio-

* B.A.L., British Anti-Lewisite, dimercaptopropanol, $\text{CH}_2\text{SH}-\text{CHSH}-\text{CH}_2\text{OH}$, agent chelator al sărurilor metalelor grele întrebuintat în combaterea otrăvirilor cu aceste săruri și de către armatele britanice în primul război mondial pentru neutralizarea efectelor cauzate de levizită, dicloro-2 (clorvinil) arsina, $\text{ClCH} = \text{CHAsCl}_2$, gaz toxic de război.

terapie. Derivații care au urmat arsfenaminei, neoarsfenamina, sulfarsfenamina, într-un timp chiar triparsamida, excelent agent antitripanozomial (vezi cap. 3.4.4.1.), oxofenarsina și diclorofenarsina, au constituit — până după anii ce au dus la recunoașterea incontestabilă a superiorității penicilinoterapiei (1943) — medicamentele de bază în tratamentul sifilisului. S-au preparat numeroși derivați, însă numai câțiva, ca neoarsfenamina, oxofenarsina și diclorofenarsina, au cunoscut o întrebuințare mai largă.

2.5.2.1.1. *Arsfenamina, Salvarsan, p,p'-dihidroxi-m-m'-diaminoarsenobenzenul, derivat 606*, produs ce prezintă un interes istoric.

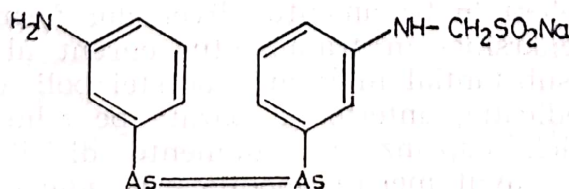
Formula care se atribuia până nu de mult acestui produs nu mai este admisă astăzi, deoarece cercetări mai noi, bazate pe studiul viscozității soluțiilor, au arătat că ar fi vorba de un compus cu structură macromoleculară:



A fost folosit pentru acțiunea sa specifică în sifilis ca preventiv și curativ, în boala somnului, paludism etc.

Acest produs a reprezentat speranța stingerii sifilisului printr-o sterilizare rapidă și totală a organismului infectat. Dar unele dificultăți tehnice în aplicarea practică l-au determinat pe P. Ehrlich să continue studiile ce l-au condus la obținerea neoarsfenaminei (neosalvarsan).

2.5.2.1.2. *Neoarsfenamina (D.C.I.). Neosalvarsanul, 3,3'-diamino-4,4'-dihidroxiarsenobenzen-N-metilen sulfoxilat de sodiu*. Este o combinație a compusului precedent cu rongalita (hidroximetansulfinațat de sodiu, HOCH₂—SO₂Na), cu următoarea formulă:



Este o pulvere galbenă-deschis, fără miros, la aer se colorează în brun și devine toxică. Solubilă în apă, puțin în alcool, insolubilă în eter. Soluția apoasă este neutră sau slab alcalină, galbenă, iar în contact cu aerul devine verde, apoi brună și foarte toxică.

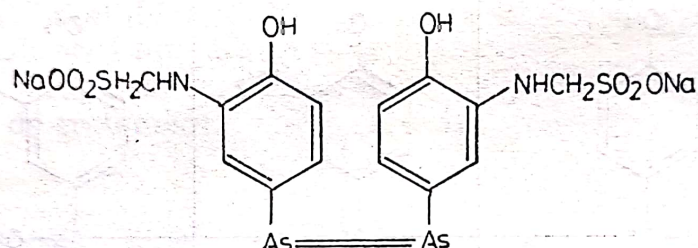
Neorsfenamina a înlocuit cu totul compusul precedent, fiind mai ușor de administrat și mai puțin toxică. A fost întrebuințată în tratamentul sifilisului primar și secundar, nu însă în sifilisul nervos.

Se administra numai sub control medical, deoarece putea da naștere la dermatite, ictere, polinevrite etc.

Medicament de foarte largă întrebuințare practică în combaterea sifilisului pînă la aplicarea penicilinoterapiei, astăzi complet scos din uzul medical; menționat pentru interesul istoric servind mulți ani ca medicament antiluetic de bază.

Este activă și în febra recurentă, boala somnului, dezinterie amebiană, paludism.

2.5.2.1.3. *Sulfarsfenamina (D.C.I.), Miosalvarsan, 3,3'-diamino-4,4'-diamino-4,4'-dihidroxi-arsenobenzen-*N,N'*-dimetil-sulfonat de sodiu*. Este o pulvere galbenă, amorfă, solubilă în apă și glicerină, insolubilă în alcool și eter. Soluția apoasă este acidă, galbenă și se alterează în contact cu aerul. Produsul este însă mai rezistent la oxidare decît compusul precedent.



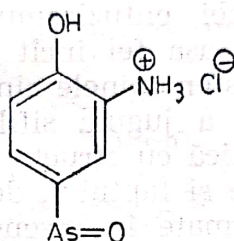
A avut aceleași indicații ca și neoarsfenamina, prezentînd însă avantajul de a putea fi administrată intramuscular în doze progresive de la 0,06 g la 0,60 g. Soluțiile se preparau în momentul întrebuințării. Din cauza toxicității mari, produsul a fost repede scos din uzul medical.

Grupa derivaților arsenicali de tip arseno (arsenoxizi) cu acțiune antiluetică, cu formula generală $R-C_6H_4-AsO$, s-a cercetat relativ recent, prin anul 1942; acțiunea lor farmacodinamică, a evidențiat activitatea oxofenarsinei.

Acest derivat a fost studiat de P. Ehrlich și S. Hata în anul 1910, dar fiind foarte toxic și periculos a fost abandonat, apoi reluat în cercetare [5] și eforturile suplimentare făcute cu privire la eventuala sa valoare antiluetică, au stabilit în final că oxofenarsina constituie un medicament excelent în tratamentul diverselor forme de sifilis. Astfel, adoptarea oxofenarsinei în tratamentul curent al sifilisului a însemnat un progres substanțial în terapia acestei boli, deoarece în mare parte a înlocuit medicația, anterioară, bazată pe administrarea de derivați organo-metalici, cuprinzînd tratamente dificile, complicate și lungi. Oxofenarsina a avut meritul modificării radicale a terapiei anti-sifilitice, urmărind scurtarea tratamentelor neavînd eficiența lor, dar mai ales observîndu-se cu strictețe principiul de bază după care vindecarea biologică a luesului este în funcție de doza totală de arsen, independent de durata administrării sale, dar că toxicitatea depinde de durata perioadei în care se administrează doza curativă [6]. Față de doza

curativă totală de oxofenarsină la adulți, stabilită la 1500—2100 mg, au fost cercetate diferite scheme în funcție de timpul de administrare a dozei de mai sus, detalii relativ la administrare se găsesc în lucrări de specialitate. Chiar în același an, 1943, se face cunoscută acțiunea spectaculară a penicilinei în combaterea sifilisului [7], ceea ce a obligat la o revizuire completă a tratamentului acestei boli, impunând penicilina pe primul loc, considerînd-o cel mai eficace medicament contra sifilisului, tot ce se cunoscuse pînă atunci ca medicație, trecînd pe planul doi.

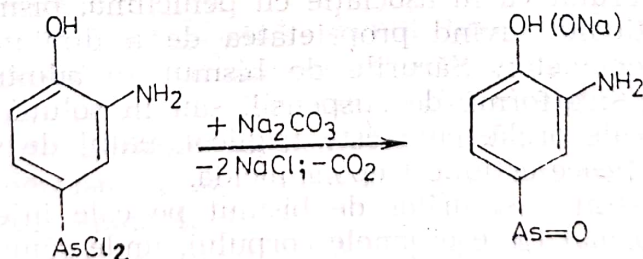
2.5.2.1.4. *Oxofenarsina (D.C.I.) Mafarsen, 3-amino-4-hidroxifenil-arsinoxid*, folosit sub formă de clorhidrat. Pulveră cristalină, albă, higroscopică, ușor solubilă în apă. Conține 30—33% arsen. Este un produs stabil și are o valoare terapeutică superioară compușilor precedenți,



fiind mai activ, mai puțin toxic și mai bine suportat chiar de bătrîni. Se elimină mai repede din organism și permite un tratament de atac rapid. Poate fi utilizat și în sifilisul terțiar. Avînd molecula mică poate pătrunde în lichidul cefalorahidian. Este un spirocheticid care acționează direct, a cărui activitate nu se bazează pe produși de degradare.

Se administrează intravenos, 0,04—0,06 g pe zi; soluția injectabilă se prepară, la nevoie dar se poate păstra cîteva ore fără a se altera și fără a-i scădea valoarea terapeutică.

Sub denumirea de Haemosept a apărut un amestec de diclorfenarsină și carbonat de sodiu; în soluție, întrebuintată în transfuzii cu scopul de a împiedica transmiterea în masă a sifilisului; se formează oxofenarsina, conform reacției:



Oxofenarsina formată sterilizează organismul în timp de zece minute, dacă sîngele este contaminat cu *Treponema pallidum*.

Și oxofenarsina, la fel ca celelalte medicamente întrebuintate în combaterea sifilisului, și-a pierdut din valoare odată cu apariția penicilinei.

2.5.2.1.5. *Acetarsolul (D.C.I.) Stovarsol*, a fost menționat în cadrul medicamentelor antiamebiene. Este mai toxic și mai puțin activ decât ceilalți derivați arsenicali.

Din seria derivaților acizilor arsenici, de formulă generală $R.C_6H_4AsO_3H_2$, în afară de triparsamidă-întrebuințată ca antisifilitic, mai ales în combaterea sifilisului tardiv, nervos, apoi utilizată ca un excelent medicament de combatere a tripanozomiazăi -- și acetarsolul, agent eficace antiamebian, nu s-au găsit agenți antiluetic, a căror activitate ar fi meritat a fi menționată în mod special.

De la introducerea lor în terapia sifilisului, în urma eforturilor depuse de P. Ehrlich și colaboratorii săi, și pînă la apariția în clinică a derivaților de tip arsenoxid, cum este oxofenarsina, arsfenaminele au dominat aproape în totalitate lupta împotriva sifilisului. Odată cu adoptarea în clinici a oxofenarsinei, entuziasmul specialiștilor pentru arsfenamine a scăzut simțitor, în așa fel încît după lucrările lui Tatum și Cooper [5], din anul 1934, arsfenaminele sînt din ce în ce mai puțin întrebuințate în încercările de a jugula sifilisul. Dealtfel, succesul substanțelor cu acțiune antisifilitică cu structură de arsenoxid, ca de exemplu oxofenarsina, se datorește și faptului, demonstrat atît în vitro, cît și in vivo, că ele sînt transformate în arsenoxizi, veritabili agenți letali pentru treponeme. Această transformare este realizată în intimitatea țesuturilor, care mijlocesc oxidarea arsfenaminelor în arsenoxizi.

S-a mai remarcat că treponemele, ca și alți paraziți, erau mult favorizați în evoluția lor prin adăugarea în mediile de cultură a substanțelor ce conțineau grupări SH, cum este de exemplu B.A.L.-ul, substanță care neutralizează efectul antiparazitar, treponemicid, în cazul de față al oxofenarsinei. Într-adevăr, B.A.L.-ul se combină cu oxofenarsina și astfel grupările SH activate ale sistemului enzimatic al parazitului — treponemă, tripanozom etc. — sînt respectate, parazitul fiind protejat de acțiunea derivatului cu structură de arsenoxid, putîndu-și continua mai departe evoluția sa normală.

2.5.2.2. **Derivați de bismut.** Deși întrebuințate încă de mult timp în combaterea sifilisului, Levaditi și colaboratorii săi au demonstrat experimental, pe iepuri, acțiunea directă treponemicidă a sărurilor de bismut [4]. În plus, s-a arătat că în asociație cu penicilina, bismutul potențează acțiunea antibioticului, avînd proprietatea de a diminua înmulțirea și răspîndirea treponemelor. Sărurile de bismut se administrează fie pe cale parenterală, sub formă de suspensii, sau în soluții hidro sau liposolubile, fie pe cale orală, cum este triglicolamatul de sodiu și bismut, medicament cu eficace acțiune treponemicidă.

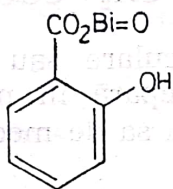
Prin administrarea sărurilor de bismut pe cale injectabilă, metalul este repartizat în mai toate organele corpului, unde rămîne timp de săptămîni sau luni de zile, după ce eliminarea urinară a bismutului a ajuns la un nivel constant; este de menționat că rinichiul și ficatul rețin cantitățile cele mai mari de metal, iar concentrațiile bismutului în sînge s-au găsit a fi cuprinse între 5 și 10 $\mu\text{g/ml}$.

Administrarea corectă a derivaților de bismut nu determină fenomene de toxicitate deosebite, dar nerespectarea regulilor stricte de teh-

nică curentă a aplicării injecțiilor intramusculare poate conduce, în cazurile cele mai ușoare, la dureri locale, în cazuri mai grave, la șocuri severe și chiar la moarte, când, din greșeală, injecția s-a făcut într-o venă sau arteră.

Ca reacții generale în terapia bismutică se menționează, ca o complicație lipsită de gravitate, apariția lizerului bismutic gingival, pigmentație albăstruie a marginilor gingiilor și a mucoasei bucale, datorită depunerii de sulfură de bismut. Dar pot apare alte complicații mai grave, cum ar fi stomatita ulceroasă, icterul de tip mecanic prin mărirea ficatului, nefrite, care în cazuri mai severe conduc la nefroze bismutice și anurii, cu sfârșit fatal; de asemenea, mai pot apare dermatite și alte reacții generale, mai mult sau mai puțin grave.

2.5.2.2.1. *Bismosal (D.R.), salicilat bazic de bismut.* Pulvere albă amorfă sau microcristalină, fără miros, insolubilă în apă, alcool, glicerină. Formula probabilă:



cu un conținut de 58—63% Bi_2O_3 . Se obține prin tratarea la cald a acidului salicilic cu carbonat bazic de bismut sau cu azotat de bismut.

Prin încălzire la temperatură ridicată produsul se carbonizează și degajă vapori inflamabili cu miros de fenol. La calcinare se obține un reziduu de Bi_2O_3 . În prezența clorurii ferice produce o colorație albastră-violet. Tratat cu hidrogen sulfurat depune un precipitat de sulfură de bismut.

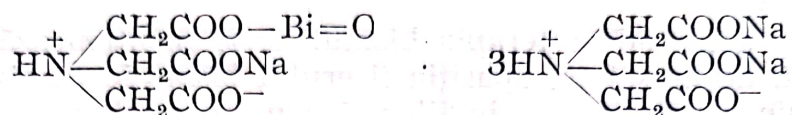
Are acțiune treponemostatică și treponemicidă, progresivă și prelungită. Este indicat în toate formele de lues. Se administrează intramuscular, profund, soluția uleioasă 10%. Se absoarbe lent, de la câteva zile până la câteva săptămâni.

2.5.2.2.2. *Naftenat de bismut*, bismut liposolubil, pe bază de acizi naftenici, amestec de acizi cicloalcanici și alcanici izolați din petrol: 4-metilpentanoic, 5-metilhexanoic, 3-etilpentanoic, ciclopentacarboxilic, ciclohexancarboxilic etc. Sărurile de bismut ale acestui amestec de acizi, denumit naftenat de bismut, au acțiune antiluetică asemănătoare compusului precedent, mai rapidă și de durată mai lungă. Nu precipită local în zona de injecție. Este indicat în toate formele de lues și mai ales în perioada floridă.

Se administrează soluția uleioasă 6%, injectată intramuscular profund, în doze de 1—1,5 mg/kg corp.

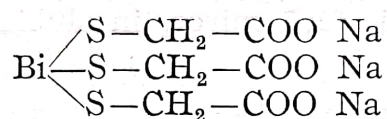
Este contraindicat în insuficiența renală și hepatică, stomatite, tuberculoză pulmonară evolutivă.

2.5.2.2.3. *Bistrimat, triglicolamat de sodiu și bismut.* Este o sare dublă a triglicolamatului de sodiu și triglicolamatului de sodiu și bismut, căruia i se atribuie următoarea formulă:



Este o pulvere cristalină foarte solubilă în apă. Se administrează oral în tratamentul sifilisului în doze de 1,25 g pe zi, după masă.

2.5.2.2.4. *Triobismol, triglicolatul de bismut.* Compus sub formă de granule, cu miros aliaceu, foarte solubil în apă, insolubil în solvenți organici obișnuiți. Soluțiile apoase nu sînt stabile. Se administrează în



injecții hipodermice, intramusculare sau intravenoase; fiolele conțin 0,2 g produs și soluția se prepară în momentul întrebuințării. Acest produs, în afară de proprietatea sa de medicament antisifilitic, este activ și în combaterea malariei.

Prin compararea rezultatelor obținute în arseno și bismutoterapie, ca și ținînd seama de evoluția bolii, s-a dovedit că arsenoterapia este mai activă, rezultatele pozitive fiind mai rapide. Din această cauză în medicația veche tratamentul arsenical constituia baza tratamentului antisifilitic, tratamentul bismutic rămînînd accesoriu. Totuși există cazuri, pentru obținerea unei eficiențe mai directe și mai totale, cînd medicii ordonă un tratament asociat, format din penicilină, derivați de arsen și de bismut.

2.5.2.3. **Derivați de mercur.** Compuși dotați cu activitate puternică, antiseptici, diuretici și chiar purgativi, derivații de mercur, nu mai au decît un interes pur istoric în combaterea sifilisului. Deși utilizați de sute de ani, s-a dovedit, către începutul secolului, lipsa de activitate a acestor derivați.

2.5.2.3.1. *Cianura de mercur, $\text{Hg}(\text{CN})_2$,* substanță cristalizată, s-a întrebuințat pentru combaterea sifilisului paralel cu terapiile bismutică și arsenicală. Este solubilă în apă fierbinte, foarte solubilă în glicerină.

Se poate obține din oxid galben de mercur și acid cianhidric sau prin dublă descompunere între sulfatul de mercur și cianura de sodiu sau din hexacianoferatul de fier (III) sau albastru de Prusia și oxid roșu de mercur.

Dacă proprietatea derivaților mercuriali de a vindeca sifilisul nu a fost niciodată dovedită, sărurile de mercur acționează asupra treponemei, tot prin mecanismul blocării grupărilor sulfhidril, prezente în sistemul enzimatic al treponemei.

BIBLIOGRAFIE

1. Longhin S., Antonescu St., Popescu A., Dermatologie, Ed. Medicală, București, 1971, p. 497 și p. 536.
2. Goodman L.S., Gilman A., Bazele farmacologice ale terapiei, Ed. II-a, Ed. Medicală, București, 1960, p. 1030, p. 1031.
3. Eagle H., Fleischman R., J. Bact., 1948, 55, 341—346; Eagle H., Fleischman R., Musselman A.D., J. Bact., 1950, 59, 625—648; Eagle H., Hogan R.B., J. Bact., 1943, 24, 69—79; III, ibid., 1943, 24, 159—170; in Goodman L.S., Gilman A.G., loc. cit.
4. Levaditi C., Nicolau St., Schoen R., C.R. Ac. Sc., 1924, 179, 929—942.
5. Tatum A., Cooper G.A., J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1934, 50, 198—215, in Goodman L.S., Gilman A., loc. cit.
6. Eagle H., Hogan R.B., Ven. Dis. Inform., 1943, 24, 33—44; ibid., 1943, 24, 69—79; Clinical implications, ibid., 1943, 24, 159—170, in Goodman L.S., Gilman A., loc. cit., p. 1027—1028.
7. Mahoney I.F., Arnold R.C., Harris A., Am. J. Pub. Health, 1943, 33, 1387—1391; T. Ven. Dis. Inform., 1949, 30, 350—55, in Goodman L.S., Gilman A., loc. cit. p. 1028.
8. Mahoney J.F., Arnold R.C., Sterner B.L., Harris A., Zwally M.R., J. Am. M.A., 1944, 125, 63—67, in Goodman L.S., Gilman, A., loc. cit. p. 1028.

2.6. MEDICAMENTE ANTIMICOTICE

Denumirea curentă de ciuperci cuprinde, în sensul cel mai general reprezentanți ai regnului vegetal incapabili de a efectua fenomenul de asimilare clorofiliană.

Ciupercile și levurile determină boli, atât vegetalelor, cât și animalelor; infecțiile la animale sînt destul de frecvente, aproape în aceeași măsură ca cele determinate regnului vegetal, la care mana, galele și altele sînt manifestări ale acestor infecții.

Infecțiile la animale pot fi denumite dermatofitoze, cînd agentul micotic atacă pielea și în general în regiunea epidermică, propagîndu-se prin contagiune; se numesc candidoze, maladiile în care agentul infecțios este *Candida albicans*. Acest agent atacă pielea și mucoasele. Infecțiile mai pot fi sistemice sau profunde, necontagioase, determinate de microorganismele saprofite vii, care invadează țesuturile, cum ar fi pielea, plămîinii și alte organe.

2.6.1. DERIVAȚI NATURALI (ANTIBIOTICE ANTIMICOTICE)

Din acest grup fac parte un număr de antibiotice ce inhibă de preferință înmulțirea celulelor micotice. Accentul pus pe dezvoltarea medicamentelor antimicotice se datorește unei excesive și incorecte între-

buințări de antibiotice, în infecțiile bacteriene. Unele dintre acestea, distrugând flora normală a intestinului, au permis dezvoltarea unor ciuperci în diferite țesuturi și organe, determinând astfel tulburări și boli.

În cadrul capitolului se va studia griseofulvina separat de antibioticele polienice, care constituie un grup omogen din punct de vedere al structurii chimice, fiind caracterizate prin prezența, în moleculă, a dublelor legături conjugate.

Reprezentanții acestui capitol au o serie de caractere foarte asemănătoare, moleculele lor fiind constituite din macrocicluri nesaturate prezentând un număr variabil de duble legături conjugate, grupări lactonă și glucide aminate.

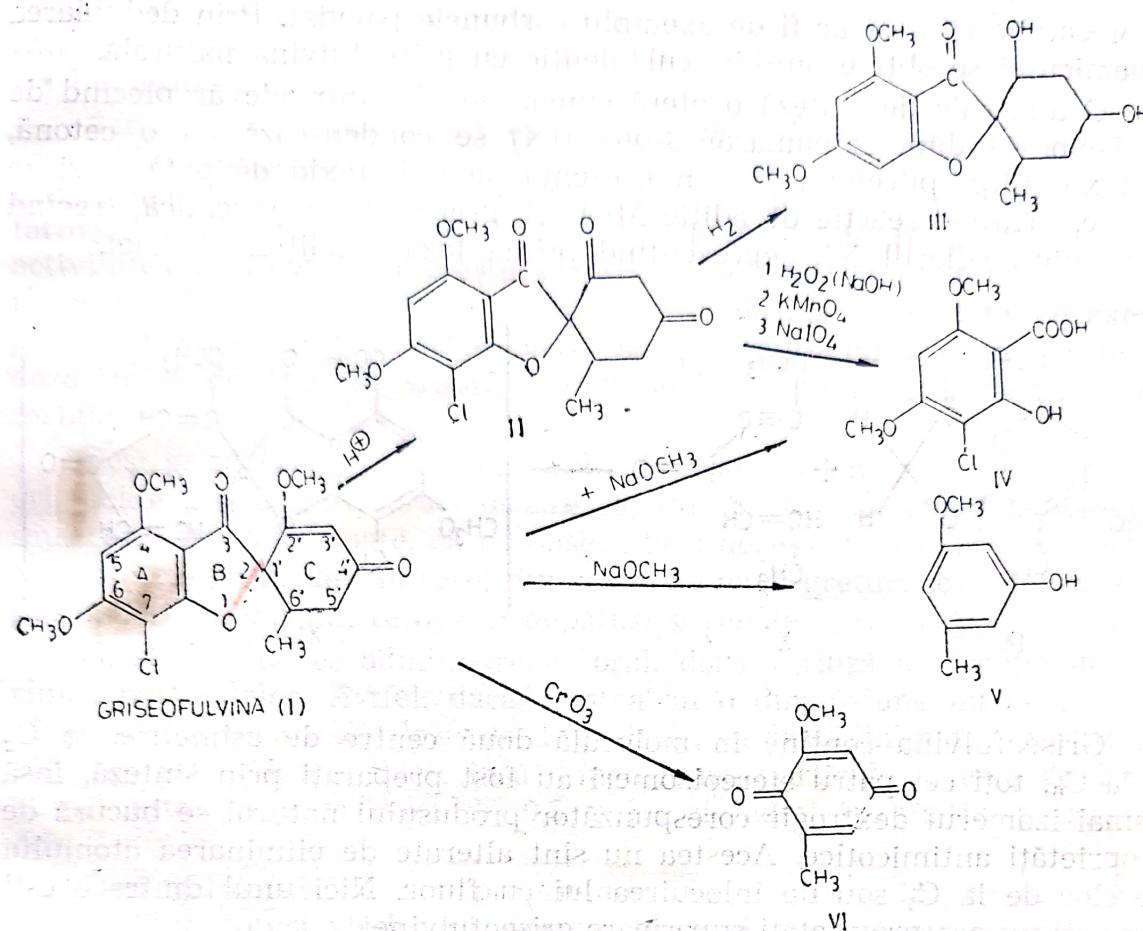
2.6.1.1. Derivați de cumaranonă.

2.6.1.1.1. *Griseofulvina* (D.C.I.; D.R.), *Fulvistatina*, *Likuden*, 7-cloro-2',4,6-trimetoxi-6'-β-metil-spiro [(benzofuran-2-(3H), 1',2'-ciclohexen]-3,4'-diona, $C_{17}H_{17}O_6Cl$. Antibiotic produs de *Penicillium griseofulvum* și de alte specii de *Penicillium* (A. E. Oxford și colab., 1939) [1]. Se obține prin extracția miceliului cu eter, iar, după evaporarea solventului, reziduul se dizolvă în benzen fierbinte. După eliminarea unor impurități, care precipită prin răcirea soluției benzenice, aceasta se concentrează și se depune griseofulvina brută, care se purifică prin cristalizări din alcool etilic.

Cristale, P.t. = 220°, $[\alpha]_D^{17} = +370^\circ$ (soluție saturată în $CHCl_3$) practic insolubile în apă și eter de petrol, solubile în dimetilformamidă, greu solubile în etanol, metanol, acetonă, benzen, cloroform, acetat de etil, acid acetic.

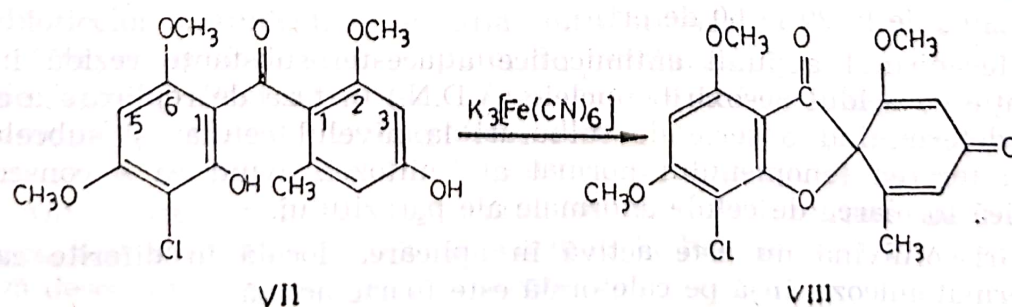
Molecula griseofulvinei este constituită dintr-o cumaranonă (A+B) substituită în pozițiile 4 și 6 cu câte o grupare metoxil, iar în 7 cu un atom de clor; cumaranona este legată spiranic în poziția 2 cu o 2'-ciclohexenă, purtând în 2' un grup metoxil, în 4', o funcție cetonă, iar în 6', un radical metil. Structura griseofulvinei a fost elucidată de Grove [2].

Prin hidroliză în mediu acid se obține un produs II în care grupul metoxil din 2' se transformă în funcție cetonă, odată cu dispariția dublei legături din 2'—3'. Produsul II, prin hidrogenare catalitică, trece într-un diol (III), care are o singură grupare cetonă, nereactivă. Intermediarul (II), printr-o oxidare succesivă în mediu alcalin cu apă oxigenată, apoi cu permanganat de potasiu și în final cu periodat de sodiu, se degradează conducând la acid salicilic substituit (IV), ceea ce dovedește caracterul aromatic al ciclului A, precum și poziția grupelor metoxil și a atomului de clor. În prezența metoxidului de sodiu, molecula griseofulvinei se degradează și conduce la același acid salicilic substituit (IV), ceea ce confirmă rezultatul triplei oxidări succesive la care a fost supus intermediarul II. În plus, reacția de mai sus permite obținerea monometileterului orcinei (V), ceea ce pune în evidență prezența celui de-al doilea sistem carbociclic hexagonal.



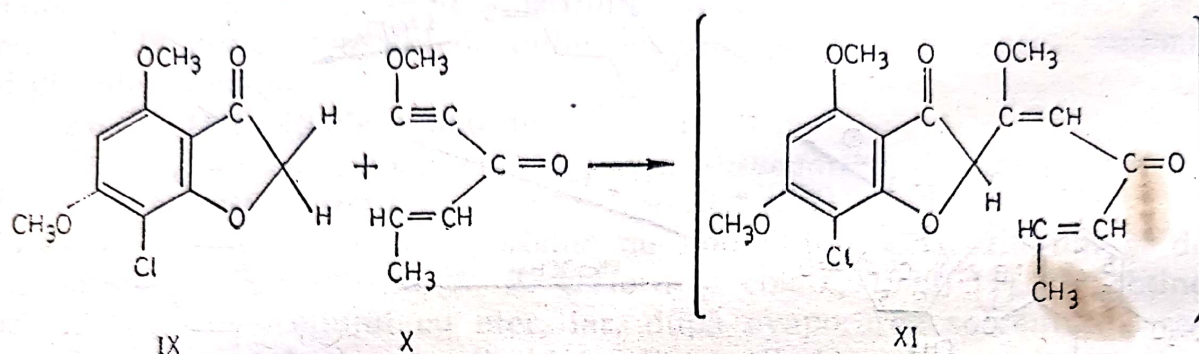
Prin oxidare cu acid cromic a griseofulvinei, se obține 3-metoksi-2,5-toluchinona (VI), substanță provenită tot din modificarea ciclului C și care dovedește poziția în care se face legătura cu restul moleculei. Aceste date chimice, sprijinite și verificate de cercetări spectroscopice, au permis demonstrarea formulei griseofulvinei (I), care s-a verificat și prin sinteză. Pentru aceasta se poate pleca, fie de la benzofenone, fie de la cumaranone. [3], [4].

3-Clor-2,4'-dihidroxi-2', 4,6-trimetoksi-6'-metil benzofenona (VII) se oxidează cu hexacianoferat (III) de potasiu în mediu alcalin și prin transferul unui electron se obține 5',6'-dehidrogriseofulvina racemică (VIII); aceasta se reduce în mod selectiv într-un solvent nepolar în prezența



unor catalizori, cum ar fi de exemplu cărbunele paladat. Prin dedublarea recemicului se obține antibioticul identic cu griseofulvina naturală.

O altă cale de sinteză o oferă cumaranonele; într-adevăr plecând de la 7-clor-4,6-dimetoxicumaran-3-ona (IX) se condensează cu o cetonă, metoxietinilpropilcetona (X), în prezența de t. butoxid de potasiu și se obține, printr-o reacție de adiție Michael, griseofulvina racemică, trecând prin intermediarul XI, reprezentând prima fază a adiției Michael.



Griseofulvina conține în moleculă două centre de asimetrie, la C₂ și la C₆; toți cei patru stereoisomeri au fost preparați prin sinteză, însă numai izomerul dextrogir corespunzător produsului natural se bucură de proprietăți antimicotice. Acestea nu sînt alterate de eliminarea atomului de clor de la C₇ sau de înlocuirea lui cu fluor. Nici unul dintre acești derivați nu are proprietăți superioare griseofulvinei.

Din studiile făcute cu diferiți acetăți marcați cu ¹⁴C, rezultă că molecula griseofulvinei se formează pe un schelet alcătuit din șapte unități de acetat. Se formează un intermediar de tip poli-β-cetometilenic, care prin condensări interne, metilare și clorurare în benzofenona (VII), deja cunoscută, trece în dehidrogriseofulvină (VIII), iar după reducerea dublei legături din 5'—6' trece în griseofulvină. Identificarea produșilor VII și VIII în timpul fermentației microorganismului înrudit, *P. patulum*, sprijină ipoteza de biosinteză de mai sus.

Grupările metoxil din ciclul A, ca și funcția cetonă din nucleul C, nu sînt responsabile de acțiunea antimicotică a antibioticului; înlocuirea grupării metoxil din nucleul C cu radicali ca propoxi sau butoxi, măresc activitatea de la 20 la 60 de ori.

Mecanismul acțiunii antimicotice a acestei substanțe rezidă într-o asociație cu acidul desoxiribonucleic (A.D.N.) în faza de replicare a acestuia, determinînd o serie de tulburări la nivelul celular și subcelular, prin alterarea fenomenului normal al mitozei, avînd ca o consecință practică formarea de celule anormale ale parazitului.

Griseofulvina nu este activă în aplicarea locală în diferite cazuri de dermatomicoze, însă pe cale orală este foarte activă.

Activitatea acestui antibiotic se manifestă asupra infecțiilor provocate de numeroase specii de *Trichophyton*, de *Microsporum*, ca și de specia *Epidermophyton floccosum*.

Activitatea griseofulvinei este influențată de o serie de factori de care trebuie să se țină seama, atât la prepararea ei, cât și în administrare; astfel, mărimea particulelor trebuie să fie sub $10\ \mu$, preparatele din farmacie conțin particule cu o dimensiune de $2,7\ \mu$. În aceste condiții, activitatea antibioticului crește printr-o resorbție de două-trei ori mai puternică. În ceea ce privește administrarea, dozele fracționate, de exemplu $4 \times 250\ \text{mg}$, determină un nivel sanguin superior în comparație cu doza unică de $1\ \text{g}$. În sfârșit, mesele mai bogate în grăsimi ajută resorbția.

Deși griseofulvina este un antibiotic foarte puțin toxic, totuși, uneori, poate provoca tulburări ușoare ca: dureri de cap, amețeli, oboseală, sau, ceva mai accentuate, ca o consecință a dozelor mai mari administrate, lipsă de poftă de mâncare, dureri de stomac, grețuri, exanteme, alergii, uneori leucopenii, tulburări hepatice și renale.

Griseofulvina se administrează oral, doza variază în funcție de mărimea particulelor. Astfel, dacă acestea au o dimensiune medie de $10\text{--}12\ \mu$ diametru, atunci doza de $1\ \text{g}$ zilnic, divizată în patru porțiuni a $250\ \text{mg}$, este eficace; dacă, însă dimensiunea particulelor este de $2,6\ \mu$, atunci este eficientă doza de $0,5\ \text{g}$ pe zi, administrată în patru rînduri.

Deși griseofulvina are proprietatea de a difuza în țesutul cornos al unghiilor, totuși vindecarea acestor țesuturi atacate este de mai lungă durată, patru-șase luni, decît a țesuturilor moi și a pielii, care poate fi mai scurtă de trei la cinci săptămîni.

În multe dermatomicoze, griseofulvina dă rezultate foarte bune, în special în tricofitoze, în infecțiile cu tulpini de *Microsporum* și de *Epidermophyton*, așa cum s-a mai menționat, dar în foarte multe infecții micotice, acest antibiotic este lipsit de activitate; astfel, în actinomicoze, în candidoze, coccidiomicoze etc., griseofulvina este inactivă.

Se condiționează în tablete a 250 sau $125\ \text{mg}$ D.R.: griseofulvin M (microcristale), comprimate a $125\ \text{mg}$.

2.6.1.2. Derivați polienici.

În cadrul medicamentelor antimicotice ca și în special în grupul antibioticelor antimicotice, se află antibioticele cu structură polienică ale căror molecule sînt deci puternic nesaturate, conținînd mai multe duble legături. Prin ciclul lor, cu un mare număr de atomi de carbon, se apropie structural de macrolide, asemănarea accentuîndu-se și prin prezența, în ambele categorii de antibiotice, a grupării lactonă.

Antibioticele polienice sînt produse de specii variate de *Streptomyces*. Sînt insolubile în apă și sensibile la lumină, factor, care catalizează descompunerea lor prin autooxidare.

În interiorul acestei serii, antibioticele polienice se clasifică după numărul dublelor legături prezente în ciclu, constituind un grup cromofor responsabil pentru caracteristicile spectrului de absorbție:

Grup polienic	Absorbția maximă
Triene	262, 272, 283 mμ
Tetraene	291, 305, 320 mμ
Pentaene	320, 338, 335 mμ
Hexaene	341, 358, 379 mμ
Heptaene	362, 383, 406 mμ

Există un foarte mare număr de antibiotice polienice, dar numai puține au devenit medicamente; acestea sînt: nistatina, amfotericina B, candicidina B, pimaricina și trichomicina.

În afară de activitatea antimicotică, ele au o netă influență contra infecțiilor provocate de tulpinile de *Rickettsia*, dintre care *R. prowazeki* produce tifosul exantematic.

Sînt în general destul de toxice cînd sînt administrate pe cale parenterală, foarte puțin toxice, pe cale orală, din cauza absorbției reduse. Activitatea lor se datorește difuziunii acestor antibiotice polienice care, traversînd peretele celular al ciupercilor sau levurilor, intră în interiorul lor, determinînd tulburări, ce produc moartea acestora. Astfel, în cazul nistatinei, se formează un complex membrană-antibiotic polenic, care alterează permeabilitatea membranei, avînd drept consecință pierderea de ioni amoniu, de glucide, de nucleotide și alte elemente vitale, necesare vieții celulei; tulburările de mai sus duc la moartea celulei atacate de antibiotic.

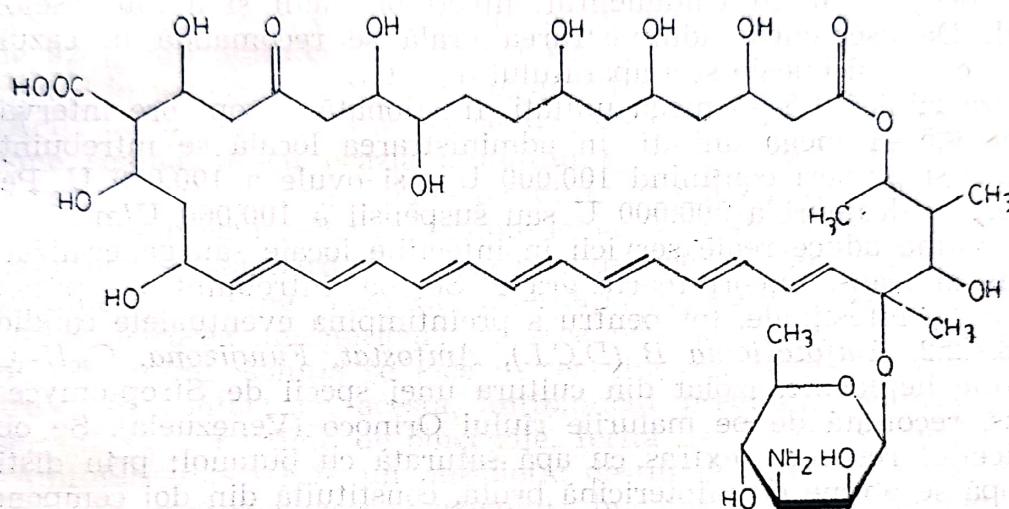
În general, se consideră că antibioticele polienice derivă din condensarea de unități, provenite din acid acetic și propionic. S-a găsit că în culturile de *Streptomyces noursei*, în care se formează nistatina, acest microorganism încorporează unități marcate cu ^{14}C de acetat și propionat, fiind incapabil însă de a folosi, pentru biosinteză, lactona acidului mevalonic, marcată la C^2 , și nici metionina, marcată la radicalul metil. Astfel, agliconul nistatinei, nistatinolida, este constituit din trei unități, derivați ai acidului propionic, și 16 derivați ai acidului acetic.

2.6.1.2.1. *Nistatina* (D.C.I.), *Stamicina* (D.R.), *Micostatina*, *Fungicidina*, $\text{C}_{46}\text{H}_{75}\text{O}_{18}\text{N}$, antibiotic produs de *Streptomyces noursei*, *S. aureus* și alte specii de *Streptomyces* [5].

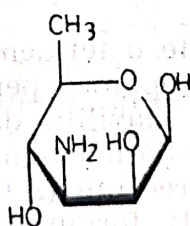
Se obține prin extracția miceliului cu metanol apos și precipitarea cu eter a soluției metanolice. În cursul fermentației, ciupercă elaborează o substanță mai solubilă în apă, cicloheximida, $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$; nistatina este un antibiotic activ față de unele levuri. Este o pulvere gălbuie, care se descompune către 160° , fără a se topi nici la 250° , $[\alpha]_D^{25} - 10^\circ$ (acid acetic glacial) $[\alpha]_D^{25} + 21^\circ$ (piridină), practic insolubilă în apă, solubilă în dime-tilformamidă, metanol, etanol; nistatina are un puternic caracter reducător.

Soluțiile și suspensiile apoase își pierd din activitate imediat după preparare, dar la pH 7, suspensiile și-o mențin chiar prin încălzire la 100°, timp de 10 minute. La pH-uri alcaline și acide, suspensiile sînt instabile. Nistatina este sensibilă la lumină, căldură și oxigen, degradîndu-se în prezența acestor factori.

Structura nistatinei, care este o heptaenă, n-a fost complet elucidată [17]. Totuși, una dintre propunerile privind formula probabilă a nistatinei este reprezentată mai jos 7, însă cu poziția nesigură a micosaminei.



Se știe că molecula ei conține un glucid aminat, micosamina, C₆H₁₃O₄N, care se obține prin hidroliza acidă energetică a nistatinei; este o substanță cu slabe proprietăți reducătoare, comune 6-desoxiaminoaldohexozelor. Puntea oxidică este prezentă deoarece gruparea carbonil n-a



putut fi pusă în evidență prin banda de absorbție spectrală corespunzătoare în I.R. Micosamina nu conține grupări metoxil sau N-metil. Acțiunea antimicotică a nistatinei se manifestă asupra unor levuri și ciuperci din grupurile: *Candida* (*C. albicans*), *Blastomyces* (*B. dermatitis*, *B. brasiliensis*), *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Sporotrichum*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, *Aspergillus*, *Hormodendron*, *Phialospora*, *Geotrichum* etc; sînt rezistenți germenii gramnegativi, actinomicetele, majoritatea protozoarelor, cu excepția speciei *Leishmania* do-
novani și virusurile.

Activitatea optimă se situează la pH 4,5—6,5 la 25°; aceasta este micșorată în prezența ionilor bivalenți (Mg, Ca), a glucidelor (glucoză, lactoză, maltoză), a acizilor grași, cisteinei, glutationului etc.

Valoarea preparatelor de nistatină se exprimă în unități față de o substanță standard internațional, care conține 3000 U.I./mg; o U.I. corespunde la 0,333 μg. Preparatele obișnuite conțin 2000—2500 U/mg.

Nistatina nu se resoarbe pe cale orală, dar este destul de bine tolerată, numai dozele exagerate determină tulburări digestive, greață, vărsături și diaree. Parenteral produce fenomene toxice și din această cauză administrarea pe această cale nu este folosită. Nistatina nu se administrează decât local, în tratamentul infecțiilor pielii și a mucoaselor, în general. De asemenea, administrarea orală se recomandă în cazul infecțiilor cavității bucale și a aparatului digestiv.

Doza zilnică 1,5—3 mega unități, fracționată, la opt ore interval, în doze de 0,5—1 mega unități. În administrarea locală se întrebuițează unguente și pulveri conținând 100.000 U/g și ovule a 100.000 U. Pentru calea orală: drajeuri a 500.000 U sau suspensii a 100.000 U/ml.

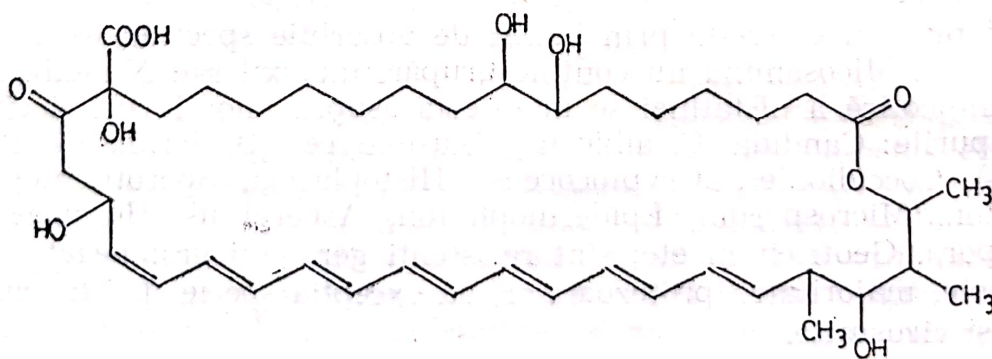
Nistatina aduce reale servicii în infecțiile locale sau generalizate cu *Candida albicans*, uneori foarte grave. Se mai întrebuițează preventiv în infecțiile intestinale, tot pentru a preîntâmpina eventualele candidoze.

2.6.1.2.2. *Amfotericina B (D.C.I.), Amfostat, Fungizona, C₄₆H₇₃O₂₀N*. Antibiotic heptaenic, izolat din cultura unei specii de *Streptomyces*, *S. nodosus*, recoltată de pe malurile râului Orinoco (Venezuela). Se obține din miceliul respectiv extras cu apă saturată cu butanol; prin distilare azeotropă se obține o amfotericină brută, constituită din doi componenți, amfotericinele A și B; reziduul brut se tratează cu o soluție metanolică de clorură de calciu, din care se separă amfotericina A, ca un complex solubil amfotericină A—CaCl₂. Amfotericina B, fiind insolubilă sub forma complexului de mai sus, se separă, se regenerează și se purifică prin cristalizări din soluții în dimetilformamidă acidulată.

Din cauza proprietăților sale amfotere, antibioticul a fost denumit amfotericină.

Pe când amfotericina A este o tetraenă, amfotericina B, mai activă, este o heptaenă. S-au făcut propuneri pentru formula amfotericinei B, însă formula definitivă nu este stabilită, dar este sigur că, în același fel ca și nistatina, conține în moleculă micosamină.

Una din propunerile mai recente (A.C. Coppe și colab. 1966) atribuie agliconului amfotericinei B, formula parțială de mai jos: rămânând



ca să se determine poziția în care este fixată micosamina pe agliconul antibioticului.

Amfotericina B este o substanță cristalizată, în ace sau prisme, intens colorate în galben, care se descompun la temperaturi peste 170° , $[\alpha]_D^{24} = +333^{\circ}$ (în dimetilformamidă acidă), $[\alpha]_D^{24} = -33,6^{\circ}$ (soluție metanolică 0,1 N HCl). Este o substanță practic insolubilă în apă la pH 6 sau 7, solubilă la pH-uri extreme — pH 2 sau pH 11 — în proporție de 0,1 mg/ml, solubilă în dimetilformamidă 2–4 mg/ml.

Antibioticul este destul de stabil în soluție la pH 4 pînă la 10 și se conservă bine un timp nu prea îndelungat.

Este o bază slabă, care în preparatele mai noi se găsește în proporție de 92% fără amfotericina A; preparatele mai vechi conțineau amfotericină B în jur de 85% și circa 5% amfotericină A.

Activitatea amfotericinei B se manifestă asupra aceluiași microorganisme semnalate cu ocazia studiului consacrat nistatinei, iar activitatea optimă este în zona acidă a pH-ului, între 5,5 și 7.

Valoarea preparatelor de amfotericină B se stabilește ponderal, față de un preparat standard de o puritate de 100%; standardul internațional conține 940 UI/mg, o unitate internațională corespunzînd la 1,064 μ g.

Administrarea amfotericinei se face prin perfuzie într-o concentrație de 0,1 mg/ml; soluția se face în ser glucozat și nu în ser fiziologic, deoarece, în contact cu acesta, antibioticul precipită. Soluția poate fi conservată la $+5^{\circ}$, timp de cinci zile, ferită de lumină și aer.

Amfotericina B este un antibiotic destul de toxic și trebuie administrat sub supravegherea medicului. În afară de accidente ușoare obișnuite: amețală, greață, vărsături, lipsa poftei de mîncare și unele stări febrile, frisoane, accidentul cel mai de temut este apariția simptomelor nefrotoxice, care se manifestă prin mărirea ureei în ser, prin apariția în urină a elementelor organizate anormale, cu hematurie, cilindurie, prezența albuminei și altele. De asemenea, la locul administrării pot apare semne de tromboflebită.

Deși recomandarea administrării în perfuzie a amfotericinei B este aproape obligatorie, totuși se recurge la administrarea orală, în cazuri speciale, ca de exemplu în candidoza intestinală.

Se condiționează în flacoane sau fiole cu substanță uscată, conținînd 50 mg amfotericină B, 41 mg de desoxicolat de sodiu și 11,98 mg tampon fosfat.

2.6.1.2.3. Candicidina. Este un antibiotic complex constituit din două fracțiuni A și B, izolat după fermentarea unei tulpini de *Streptomyces griseus* [11]. Ca și amfotericina B, candicidina este o heptaenă.

Candicidina A, pulbere roșietică-brună, este solubilă în apă, etanol, butanol etc. practic insolubilă în acetonă.

Candicidina B se prezintă sub forma unei pulveri verzui, practic insolubilă în apă, etanol, acetonă, solubilă în butanol, etilenglicol.

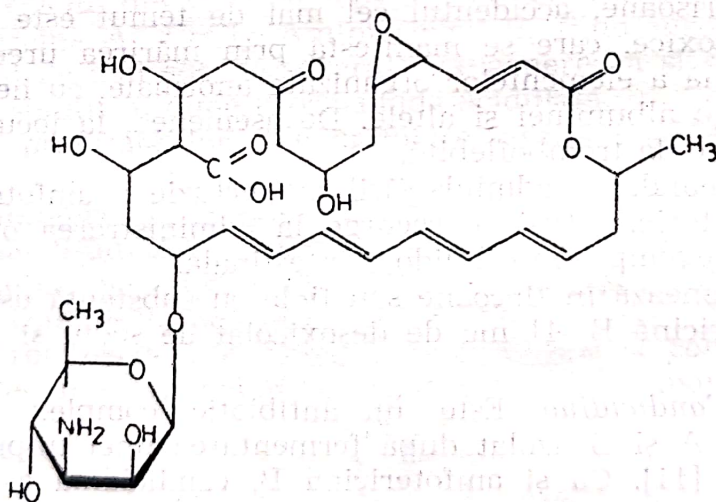
Atît candicidina A, cît și B sînt destul de stabile și soluțiile lor pot rezista timp de zece minute la încălzire; de asemenea, pot fi conservate la $+4^{\circ}$ timp de o săptămînă, fără pierderea apreciabilă a activității.

2.6.1.2.4. *Natamicina* (D.C.I.), *Pimaricina*, *Pimafucina*, $C_{33}H_{47}O_{13}N$. Antibiotic antimicotic, produs de *Streptomyces chattannogensis* și de *S. natalensis* (A. P. Struyk și colab., 1958) [16]. Specia de *Streptomyces* recoltată din provincia Natal din Africa de Sud a primit denumirea de *S. natalensis* și pentru că microorganismul a fost izolat dintr-un pământ din apropierea orașului Pietermaritzburg a primit și denumirea de *pimaricină*. Ceva mai târziu, autori americani o izolează din culturile unei alte specii de *Streptomyces*, pe care o numesc *S. chattannogensis*, recoltată în Tennessee (SUA), un antibiotic pe care l-au numit *tenecetină*, care s-a dovedit ulterior identic cu *pimaricina*.

Natamicina este o pulvere cristalină, albă, fără gust și fără miros, nu are un punct de topire precis, însă, la o temperatură de peste 200° , se descompune. Structura polienică a acestui antibiotic, ca și a tuturor antibioticelor din această clasă, explică instabilitatea sa sub influența luminii ultraviolete. Lumina vizibilă inactivează *natamicina* în prezența riboflavinei, iar clorofila apără soluțiile de *natamicină* de inactivare. Acest antibiotic se oxidează la temperaturi mai ridicate în prezența oxigenului din aer, iar substanțele antioxidante îl protejează de inactivare prin căldură.

Activitatea optimă este situată între pH 5 și pH 9. Puțin solubilă în solvenții organici uzuali, *natamicina* este mai solubilă în dimetilformamidă (5%), metilpirolidină (12%), acid acetic (18,5%).

După cum se vede din formula de mai jos, propusă de Golding și colab. [8], *natamicinei* i se atribuie o reprezentare macrocyclică fără grupări metoxil sau N-metil, macrociclul având o funcție carbonil, una carboxil, o grupare lactonă și o punte epoxid. *Micosamina* este prezentă, fiind



legată glicozidic de macrociclul în vecinătatea dublelor legături conjugate; formula este aproape identică cu a *lucensomicinei*.

Natamicina este activă față de următoarele ciuperci patogene: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, diferite specii din genurile *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Mucor* și *Aspergillus*. Este important a fi menționată acțiunea acestui antibiotic contra

protozoarului *Trichomonas vaginalis*, astfel încât poate avea aplicații importante în ginecologie. De asemenea, natamicina contribuie în vindecarea aflatoxozelor.

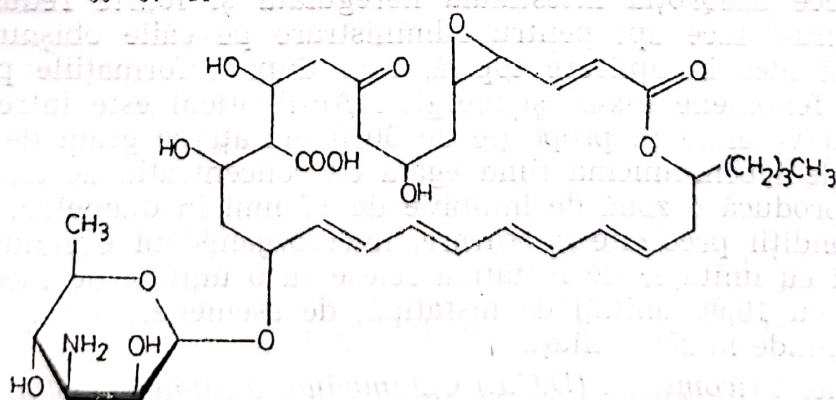
În administrare, natamicina se recomandă numai pentru întrebuințare locală, pe cale orală neresorbindu-se în formă activă. Se aplică local pe piele sau pe mucoase sub formă de aerosoli în soluție 1% pentru combaterea infecțiilor micotice la nivel pulmonar, în unguente 1—2%, în ovule a 25 mg sau sub formă de tablete, pentru combaterea infecțiilor micotice pe tractul gastrointestinal și vaginal.

2.6.1.2.5. *Lucensomicina*, *Etrusomicina*. Este tot un antibiotic polienic, conținând un grup cromofor cu structură polienică, care se situează alături de amfotericina A, de nistatină; a fost izolat printre metaboliții microorganismului *Streptomyces lucensis*, găsit într-un pământ din împrejurimile orașului Lucca (Italia).

Observat la microscop, microorganismul prezintă un miceliu alcătuit din hife lungi spiralate și încovoiate către sfârșitul lor; în cultură, dezvoltă un miceliu de culoare mierii, producând un pigment cenușiu brun, solubil în mediul de cultură. Spre deosebire de *S. rimosus*, al cărui pigment galben nu este solubil în mediul de cultură, nu produce hidroxitetraclină.

Lucensomicina se obține prin extracția miceliului microorganismului *S. lucensis* cu un solvent convenabil care poate să fie alcoolul metilic, etilic, izopropilic sau n. butilic. Materialul brut obținut se prezintă ca o pulvere brună deschisă, care conține 3—20% lucensomicină. Substanțele inactive, ce se găsesc în acest material brut, condiționează solubilitatea antibioticului. Produsul purificat este insolubil sau abia solubil în apă, alcooli anhidri și în solvenții nepolari, dar solubil în dimetilformamidă.

Lucensomicina pură se prezintă sub formă de cristale albe, dând cu acidul sulfuric concentrat o colorație roșu-brună. Spectrul în ultraviolet caracterizează prezența în moleculă a grupului tetraenic conjugat, situându-se alături de amfotericina A, iar formula globală a antibioticului corespunde la $C_{36}H_{57}O_{14}N$.



Formula de structură atribuită acestui antibiotic, prevede ca fiind atașate de macrociclul o funcție carboxil, două grupe hidroxil, două funcțiuni carbonil cetone, un ciclu etilenoxid, un radical n-butil,

iar, legat glicozidic, un glucid aminat, micosamina. Formula, foarte apropiată de a natamicinei, diferă de aceasta din urmă prin substituentul n-butil, înlocuit în natamicină cu radicalul metil.

Lucensomicina diferă, prin proprietățile sale fizice, de ceilalți produși din grupa amfotericinei A, prin intensitatea absorbției în ultraviolet, prin valorile specifice $[\alpha] +296^\circ$ în piridină; $+49^\circ$, 8 în metanol cu un conținut 0,1 N acid clorhidric, la 20.

Preparatele solide de lucensomicină sînt stabile timp destul de îndelungat, dar soluțiile își pierd din activitate [10].

Lucensomicina este un antibiotic relativ puțin toxic, DL_{50} la șoarece prezentînd valori variate, după calea de administrare utilizată. Astfel, pe cale intravenoasă DL_{50} , exprimată în mg/kg, este de 44,56, pe cale endoperitoneală, de 37,14, iar pe cale orală, de 1263 mg/kg. Administrarea zilnică șobolanului de 100 mg/kg, timp de 30 de zile, nu lasă să se întrevadă apariția simptomelor de intoleranță, iar la ciine dozele de 10 mg/kg și superioare, produc vomă. Pe cale intradermică și conjunctivală, lucensomicina produce hemoliză, manifestînd în același timp, acțiuni iritante.

Lucensomicina nu este decelată în sînge, dar este prezentă sub formă activă în conținutul gastrointestinal la nivelul celulei.

Activitatea antibiotică a lucensomicinei se manifestă față de tulpinile de fungi și este destul de importantă față de speciile de *Candida* și *Debaryomices*. De asemenea, acest antibiotic este înzestrat cu o acțiune antiprotozoară, manifestată în special asupra trichomonazei produse de *Trychomonas vaginalis*.

Acțiunea asupra candidozei stomacale este apreciabilă in vivo, prin administrare orală, acțiune favorizată de clortetraciclină.

În clinică, lucensomicina a dovedit o activitate antifungică selectivă față de infecții patologice larg răspîndite provocate de specii de *Tricophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* și *Candida*, ca și împotriva unor coccidioze mai puțin comune.

Deoarece absorbția intestinală neregulată și foarte redusă a antibioticului nu-l face apt pentru administrare pe căile obișnuite, a fost studiat mai ales în aplicare topică, care după informațiile preliminare nu induce fenomene toxice și alergice. Antibioticul este întrebuintat în unguent cu vaselină în proporție de 5000 unități pe gram de excipient, o unitate de lucensomicină fiind egală cu concentrația de antibiotic capabilă să producă o zonă de inhibiție de 17 mm în diametru, întrebuintînd, în condiții precizate de titrare, microorganismul *Candida albicans*. Comparînd cu unitatea de nistatină reiese că o unitate de lucensomicină este egală cu 10,96 unități de nistatină; de asemenea, 1 mg lucensomicină corespunde la 250 unități.

2.6.1.2.6. *Tricomycină (D.C.I.) Cabimicina*, antibiotic izolat din *Streptomyces bachijoensis* (I. Hosoya și colab. 1952) [9], [10]. Cristale galbene, solubile în metanol, etanol și acetonă, cu reacție acidă, formînd săruri de sodiu solubile în apă.

Acționează asupra unor bacterii și a unor protozoare, printre care *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Trypanosoma*, de asemenea, asupra levurilor și a ciupercilor *Candida albicans*, *Tricophyton*.

Activitatea optimă are loc în jur de pH 5. Sub influența acestui antibiotic, reacțiile enzimatice și respirația parazitului sînt inhibitate.

Valoarea antibioticului se exprimă prin unități biologice, mai des în unități *Candida* (C.U.), ca și în unități *Trichomonas* (U.T.); această valoare este insuficient de bine precizată, deoarece 1 μ g poate avea valori diferite cuprinse între 1 și 6,4 U.

Acest antibiotic se administrează numai local, pe cale orală nu este absorbit, iar pe cale parenterală prezintă un pericol real fiind foarte toxic.

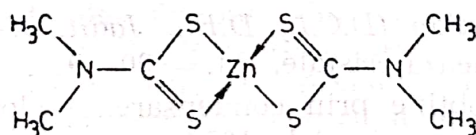
Uneori se poate administra oral, doza zilnică fiind de 3000—5000 U/kg; se condiționează în capsule a 50.000 U. De asemenea în ovule vaginale a 50.000 U, una la două ovule, zilnic, în unguente a 150.000 U/g. În general are aceleași indicații ca și nistatina.

2.6.2. DERIVAȚI DE SINTEZĂ

2.6.2.1. Derivați organo-metalici. Derivați halogenați. Se cunoaște încă de mult acțiunea antimicotică a unor metale mono-, dar mai ales bivalente, cum ar fi Ag^+ , Cu^{++} , Hg^{++} și Zn^{++} , metale care legate în molecule organice au o activitate mai mare decît a elementului corespunzător.

2.6.2.1.1. Cuprobam, dimetil-ditiocarbamat de cupru. Este un complex cu clorura cuproasă, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CSSCu}\cdot\text{CuCl}$ sau $\text{C}_3\text{H}_6\text{ClCu}_2\text{NS}_2$, substanță care se prepară din dimetil-ditiocarbamatul de sodiu și clorura cuproasă. Substanță solidă, insolubilă în apă, cu netă acțiune antimicotică.

2.6.2.1.2. Ziram, bis dimetil-ditiocarbamat de zinc, $\text{Zn}[(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CS}_2]_2$ substanță care se prepară din oxid de zinc, dimetilamină și sulfură de car-

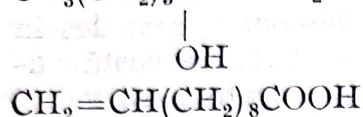


bon. Cristale, P.t. = 250° , practic insolubile în apă, foarte puțin în acetona, benzen. Fungicid întrebuințat în agricultură.

2.6.2.1.3. Caprilat de zinc, $\text{Zn}[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COO}]_2$, conținând 18,2% zinc, preparat din caprilat de amoniu și sulfat de zinc. P.t. = 136° , greu solubil în apă fierbinte, ceva mai solubil în alcool fierbinte. Posedă proprietăți fungicide.

2.6.2.1.4. Undecilenat de zinc, $\text{Zn}(\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_2)_2$, substanță albă, amorfă. P.t. = $115 - 116^\circ$, care se poate obține dizolvînd oxidul de zinc într-o soluție diluată de acid undecilenic, iar după concentrarea soluției se obține un reziduu de undecilenat de zinc, asemănător cu stearatul de zinc. Acidul

undecilenic, acid 10-undecenoic, $C_{11}H_{20}O_2$ sau $CH_2=CH(CH_2)_8COOH$, se obține prin distilarea uscată a acidului ricinoleic și mai practic prin distilarea uscată, la presiune redusă, a uleiului de ricin. În această reacție de piroliză se formează acid undecilenic și oenanol sau heptanal

$$CH_3(CH_2)_5CH-CH_2-CH=CH(CH_2)_7COOH \rightarrow CH_3(CH_2)_5CHO +$$


Acidul undecilenic este lichid, cu un miros specific foarte pătrunzător, d_4^{24} 0,9072, P.t. = 24,5°, P.f. = 275° (desc), 168,3° la 15 mm Hg, n_D^{25} = 1,4486, insolubil în apă, solubil în alcool, cloroform și eter. Atît acidul undecilenic, cît și sarea de zinc au o acțiune antimicrobică netă în infecțiile cutanate.

În ceea ce privește acțiunea derivaților halogenați cu acțiune antimicrobică, unul dintre cei mai întrebuițați este iodul sub diferite forme. Sub formă de soluții, iodura de potasiu, in vitro, nu arată nici o acțiune în sporotricoză determinată de o infecție cu *Sporotrichum schenkii*, însă, in vivo, are o acțiune deosebit de eficientă; de asemenea, acțiunea iodului în aspergiloze, blastomicoze, este foarte bună.

2.6.2.1.5. *Clioquinolul* (D.C.I.), 5-clor-7-iod-8-hidroxichinolina, deja cunoscut pentru acțiunea sa antibacteriană. Este un medicament foarte întrebuițat ca antimicrobic. Halogenarea diferitelor substanțe ca fenol, chinoline, salicilamide, acid undecilenic etc., intensifică acțiunea antimicrobică pe care au avut-o inițial aceste substanțe.

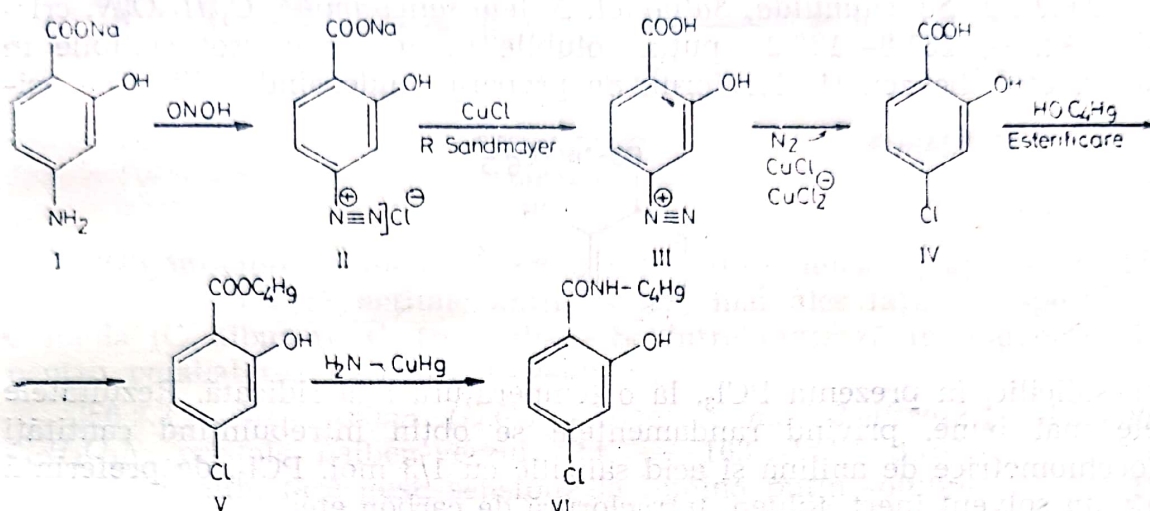
2.6.2.2. **Derivați de salicilamidă.** Există un număr mare de derivați fenolici înzestrați cu activitate antimicrobică. Deși compușii fenolici obținuți manifestă o acțiune antimicrobică netă, iar unii derivați foarte cunoscuți cum este acidul salicilic, prezintă și o acțiune cheratolică, totuși relativ puțini au o întrebuițare practică. Dintre aceștia derivații de salicilamidă sînt cei mai importanți.

2.6.2.2.1. *Buclosamida* (D.C.I.; D.R.), *Jadit*, *N-butil-4-clorsalicilamida*, $C_{11}H_{14}O_2NCl$, formează cristale, P.t. = 90—92°.

Buclosamida se obține prin condensarea 4-clorsalicilatului de butil cu butil-amina (H. Karger și colab. 1956).

Materia primă pentru prepararea prin sinteză a buclosamidei este acidul p-aminosalicilic, sub forma de sare de sodiu, care se diazotează după metoda clasică. Soluția sării de diazoniu este adăugată peste un amestec care conține clorură cuproasă (reacția Sandmeyer). După perfectarea reacției se obține acidul 4-clorsalicilic brut, care se purifică prin recristalizări din apă, P.t. = 215°. Prin esterificarea acestui acid cu butanol, în cataliză acidă (H_2SO_4), se obține 4-clorsalicilatul de butil, P.f. 140—145°/6 mm Hg cu un randament de circa 71%. Esterul butilic se condensează cu butilamină prin încălzire la 80°, timp de patru

ore. Se obține N-butil-4-clorsalicilamida, care, după recristalizare din tetraclorura de carbon, se purifică, Rdt 72%.



Buclosamida este o substanță greu solubilă în apă și în alcool etilic, foarte solubilă în solvenți clorurați, cloroform și tetraclorură de carbon.

Este un antimicotic activ în dermatofitozele produse de diferite specii de *Microsporum*, *Trichophyton* și *Epidermophyton*, ca și față de unele tulpini de *Candida*. Produsul este indicat în toate infecțiile cu speciile de ciuperci, indicate anterior, în epidermofitiile mâinilor și picioarelor cu localizări interdigitale, în epidermofitiile inghinale, în trichofitiile pielii, în boala cunoscută sub numele de Pityriasis versicolor, în intertrigo, ca și în alte localizări.

Se utilizează numai ca medicament topic, pe cale orală producând iritații gastrice supărătoare. Medicamentul se asociază cu acidul salicilic, deoarece acesta potențează acțiunea buclosamidei, ajutând-o să ajungă în straturile mai profunde ale pielii.

În scopul de a se suprima cât mai repede pruritului și inflamațiile, care complică destul de des tabloul clinic la începutul tratamentului, buclosamida se asociază cu hidrocortizon, producând ameliorări rapide. Este motivul pentru care majoritatea specialiștilor dau prioritate debutului tratamentului acestei asociații, pentru a reveni ulterior la administrarea buclosamidei, ca atare.

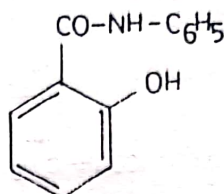
Buclosamida se mai asociază cu prednisolona — Buclosamid P — produs care, în afară de acțiunea antimicotică, are și o acțiune antiflogistică și antialergică.

Buclosamida se condiționează în diferite forme farmaceutice ce conțin 10%, N-butil-4-clorsalicilamida. Astfel, în farmacii, produsul se poate găsi în unguent, asociat cu 2% acid salicilic, în soluție, în pulvere și spray acidul salicilic se găsește în proporție de 1%.

Buclosamida cu hidrocortizon conține 0,5% hormon, fiind condiționată ca unguent și soluție, iar buclosamida cu prednisolonă, buclo-

samid P(D.R.), se prepară cu 0,25% hormon și se condiționează sub formă de unguent.

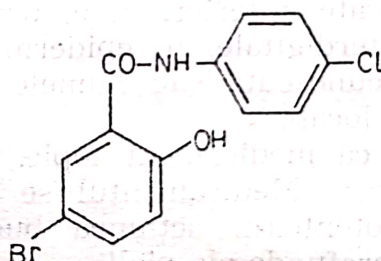
2.6.2.2.2. *Salicilanilida*, *Salinidol*, *N-fenilsalicilamidă*, $C_{13}H_{12}O_2N$, cristale, P.t. = 135,8—136,2°, puțin solubile în apă, mai ușor solubile în alcool, eter, benzen și cloroform. Se prepară condensând anilina cu aci-



dul salicilic, în prezența PCl_3 , la o temperatură mai ridicată. Rezultatele cele mai bune, privind randamentele se obțin întrebunțind cantități stoechiometrice de anilină și acid salicilic cu 1/3 mol. PCl_3 , de preferință într-un solvent inert, toluen, tetraclorură de carbon etc.

Acțiune antimicrobică cu bune rezultate în epidermicozele mâinilor și picioarelor. Unguent 5%.

2.6.2.2.3. *Salifungina*, *5-brom-4'-clorsalicilanilida*, substanță cu o acțiune antimicrobică superioară salicilanilidei, dublată și de o acțiune antibacteriană.



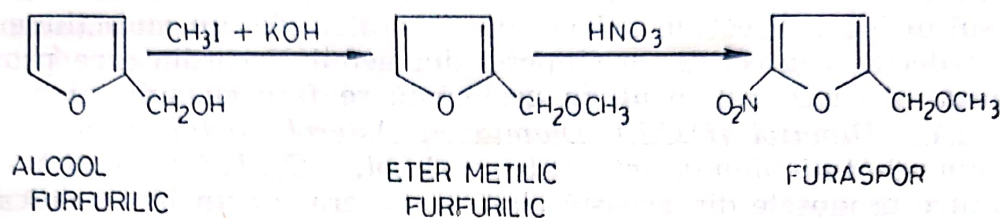
Astfel, salifungina, substanță cristalizată, P.t. = 238—243°, inhibă extinderea speciilor de *Epidermophyton floccosum* și de *E. interdigitale*, în concentrații minime de 1:100.000 până la 1:150.000; acțiunea antibacteriană este remarcabilă asupra stafilococului auriu, oprind dezvoltarea sa în concentrații de 1:5.000.000 la 1:10.000.000, iar a bacilului coli, în concentrații de 1 la 20.000.

Toxicitatea salifunginului este foarte redusă și DL_{50} la șoarece este de 500 mg/kg.

2.6.2.3. Derivați de nitrofuran.

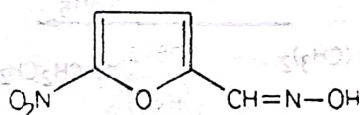
2.6.2.3.1. *Furaspor*, *Furbenal*, 2 (metoximetil)-5-nitrofuran, $C_6H_7O_4N$, se prepară prin nitrarea eterului metilfurfurilic în anhidridă acetică. Materia primă o constituie alcoolul furfurilic, care se eterifică cu iodură de metil în mediu alcalin, transformându-se în eterul metilfurfurilic, lichid uleios,

galben deschis, $D_{20}^{20} = 1,283$, P.f.b. $104-105^{\circ}/3 \text{ mm Hg}$, $n_D^{20} = 1,5325$ —



— 1,5343 miscibil cu alcoolul, cu o solubilitate mică în apă, circa 1%. Medicament cu netă acțiune antimicotică, mai ales față de speciile de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*). Se întrebuițează în unguente, 1% pentru combaterea dermatomicozelor.

2.6.2.3.2. *Mifuroxima* (D.C.I.) *Micofur*, anti 3-nitro-2-furaldoxima, $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4\text{N}$, cristale galben-verzui, P.t. = $163-164^{\circ}$, după unii autori, 156° , după alții, fără gust, sensibile la lumină puțin solubile în apă, 1%



la 25° , mult mai solubile în metanol, 89 g/o.

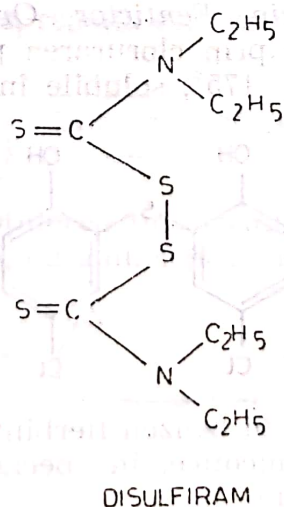
Se obține tratând 5-nitrofurfuralul cu hidroxilamina în mediu de alcool, se lasă peste noapte și se separă oxima forma „anti“, de culoare verde, iar din lichidele mume se recuperează încă 22% oximă.

Are aceleași întrebuințări ca și furasporul.

2.6.2.4. **Derivați care conțin sulf.** Se cunoaște încă de mult timp acțiunea sulfurii bivalent în combaterea dermatozelor produse prin infecții micotice.

Formulele magistrale ce conțin sulf sînt foarte numeroase.

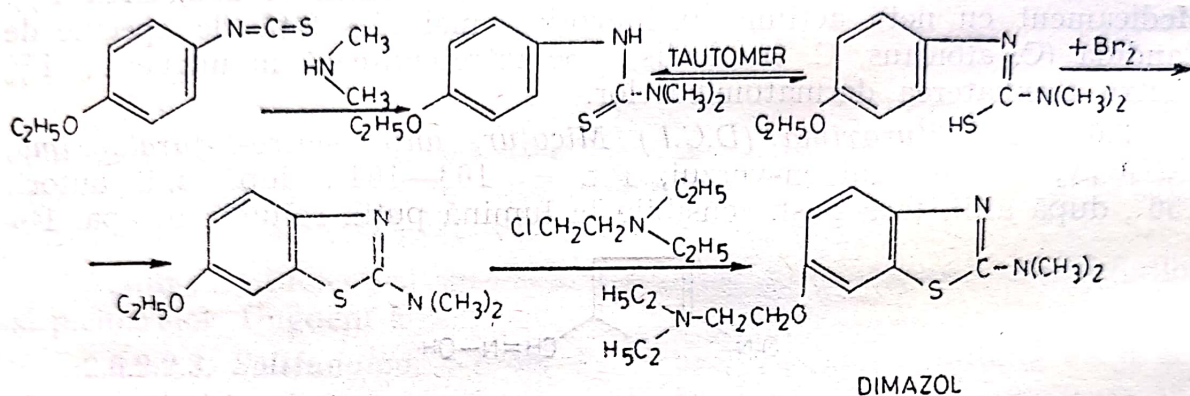
2.6.2.4.1. *Disulfiram*. Există un număr destul de mare de produși cu sulfurul direct legat de carbon, cum ar fi ditiocarbamații, sub formă de



dimetil-derivați, tetraetiltiuram- disulfura, denumită Disulfiram (D.C.I.) sau Antalcool (R) și alții, care au o activitate antimicotică certă. Derivații cu sulful legat direct de oxigen, de tip sulfamide, nu au acțiune antimicotică decât în infecțiile cu ciuperci din genul *Nocardia* care provoacă nocardioza, al cărei tratament de preferință se face cu sulfamide.

2.6.2.4.2. *Dimazol* (D.C.I.), *Diamtazol*, *Asterol*, diclorhidrat de 2-dimetilamino-6-(β -dietilamino-etoxi)-benzotiazol, $C_{15}H_{23}ON_3S \cdot 2HCl$, este unul dintre produsele din această clasă considerat ca un bun medicament antimicotic.

Pentru sinteza acestuia se pleacă de la *p*-etoxifeniltiocianat, care se

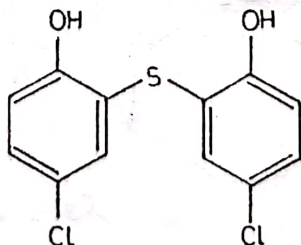


condensează cu dimetilamina, obținându-se tioureea respectivă, al cărui tautomer, în prezența bromului, pierde doi atomi de hidrogen sub formă de acid bronhidric, se ciclizează formînd nucleul benzotiazolic; intermediarul obținut, în prezența clorurii în dietilaminoetil, trece în dimazol. Cristale, P.t. = 269° (desc.), ușor solubile în apă, metanol și etanol; soluțiile apoase sînt acide.

Se utilizează ca medicament topic în pulveri cu o concentrație de 50% produs activ.

2.6.2.4.3. *Bitionol* (D.C.I.). *Actamer*, *Bitin*, 2,2'-tio-bis(4,6-diclorfenol), $C_{12}H_6O_2Cl_4S$, antiseptic, topic și fungicid în agricultură.

2.6.2.4.4. *Novex*, *Meflorin*, *Fenticlor*, *Ovitrol*, 2,2'-tio-bis-(4-clorfenol), $C_{12}H_8O_2Cl_2S$. Se obține prin clorurarea produsului bis-(2-hidroxifenil)-sulfuril; ace fine, P.t. = 175° , solubile în soluții apoase de hidroxid



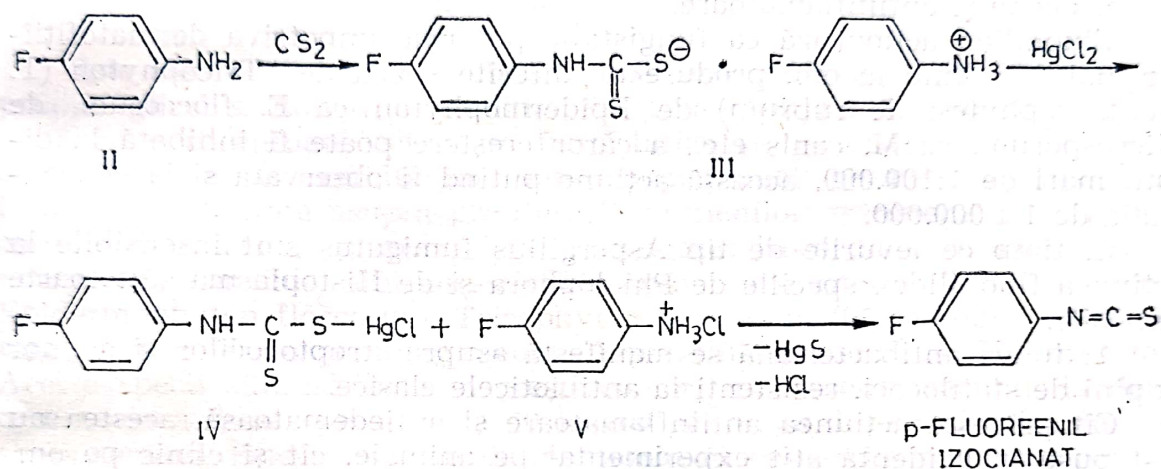
de sodiu, solubile în alcool și în benzen fierbinte.

Posedă proprietăți antimicotice, în special în infecțiile determinate de *Monosporium apiospermum*.

2.6.2.5. Derivați de tiocarbanilidă. În ultimii ani s-a stabilit că derivații de NN'-diariltiouree și mai ales compuși substituiți de N,N'-difeniltiouree, denumiți pe scurt tiocarbanilide, avînd în molecula lor substituenți halogenați — clor, brom și în special fluor, sînt susceptibili de a avea proprietăți antivirale, cazul 4-fluoro- sau 4-clorotiocarbanilidei (N. P. Buu-Hoï și colab.) [12], [13], [14], antibacteriene și antimicotice, cum este 4-fluoro-3',5'-diclorotiocarbanilida.

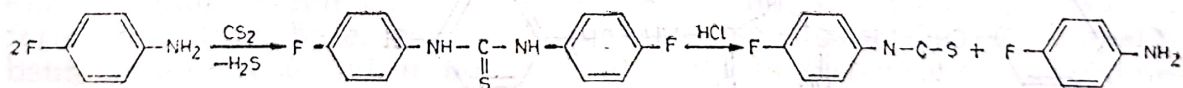
Metoda generală aplicată la sinteza acestor tiocarbanilide asimetrice constă în prepararea inițială a izotiocanaților respectivi, care apoi, se condensează la cald, cu aminele aromatice primare halogenate.

Fluonilida (D.C.I.) sau 4-fluoro-3',5'-dicloro-tiocarbanilida (I) se poate

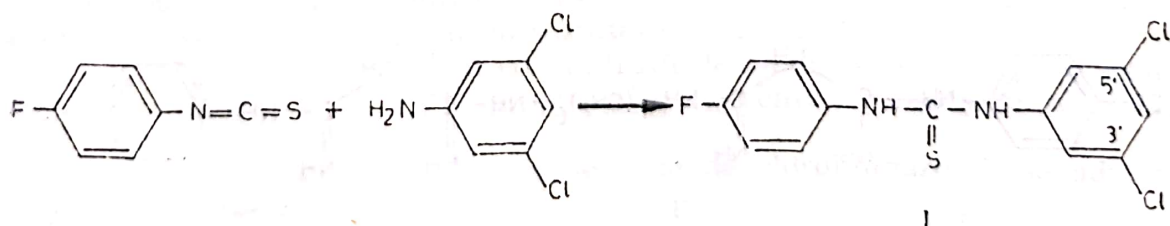


prepara după cum urmează: izotiocanatul respectiv se obține din 4-fluoroanilina (II) și sulfură de carbon, cînd se formează o sare a acidului di-tiocarbamic (III), care în prezența biclorurii de mercur formează un complex cloromercuric (IV) și clorhidrat de p-fluoranilină (V); produsul (IV) la cald formează p-fluorfenil izocianatul.

Izocianații aromatici se pot prepara mai ușor încălzind aminele aromatice cu sulfură de carbon, cînd se obțin diariltioureele simetrice, care, în prezența acidului clorhidric concentrat, formează la fierbere izocianații respectivi. În cazul de mai sus, reacția este următoarea:



În continuare, pentru obținerea tiocarbanilidelor halogenate, se condensează la cald izotiocanații, cu amine primare aromatice:



S-au preparat o serie de substanțe după tehnica de mai sus, printre care cităm în primul rând 4-fluoro-3',5'-diclorotiocarbanilida, precum și 4-fluoro-3',4'-dibromotiocarbanilida și 4-fluoro-3',6'-dimetoxi-tiocarbanilida. Toți acești produși, au acțiune antimicotică, față de speciile de *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Histoplasma* și *Phialophora*, fiind aplicate cu succes în tratamentul infecțiilor micotice.

2.6.2.5.1. *Fluonilida* (D.C.I.) (I) 4-fluoro-3',5'-dicloro-tiocarbanilida, $C_{13}H_9Cl_2FN_2S$, a cărei preparare a fost expusă mai sus, este o substanță cristalizată, P.t. = 148° , solubilă în oleat de etil. Fiind înzestrată cu proprietăți antimicotice remarcabile (Vanbreuseghen, N. P. Buu-Hoi) a fost aplicată în clinică; în același timp substanța se bucură de proprietăți antimicrobiene și antiinflamatoare.

Fluonilida acționează ca fungistatic puternic împotriva dermatofitiilor mai frecvente la om, produse de diferite specii de *Trichophyton* (*T. mentagrophytes*, *T. rubrum*) de *Epidermophyton* ca *E. floccosum*, de *Microsporum*, ca *M. canis* etc., a căror creștere poate fi inhibată la diluții mari de 1:100.000, această acțiune putând fi observată și la concentrația de 1:1.000.000.

În timp ce levurile de tip *Aspergillus fumigatus* sînt insensibile la acțiunea fluonilidei, speciile de *Phialophora* și de *Histoplasma* sînt foarte sensibile.

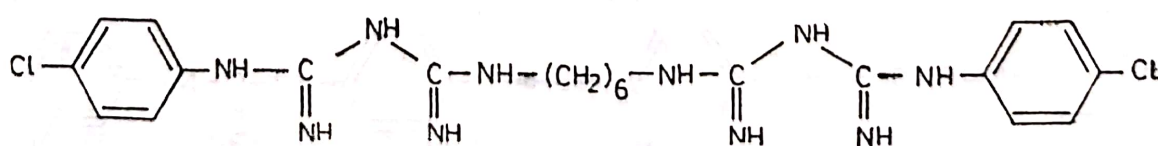
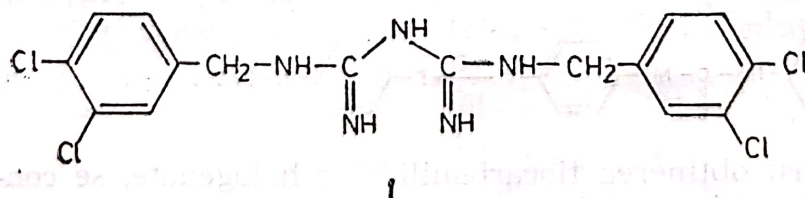
Acțiunea antibacteriană se manifestă asupra streptococilor și a unor tulpini de stafilococi, rezistenți la antibioticele clasice.

Cît privește acțiunea antiinflamatoare și antiedematoasă, acestea au fost puse în evidență atît experimental pe animale, cît și clinic pe om, medicamentul putînd fi aplicat pe leziunile cutanate iritate de infecție.

Fluonilida se condiționează sub formă de unguent, pulvere și soluție, în concentrație de 1%.

2.6.2.6. **Derivați de biguanidină.** S-au experimentat o serie de substanțe avînd în molecula lor gruparea biguanidinică.

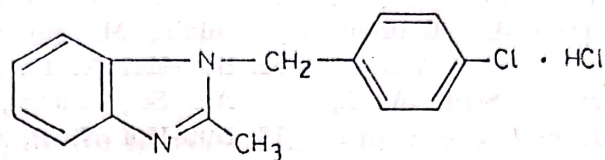
2.6.2.6.1. N_1N_5 -di (3,4-diclorbenzil)-biguanidina (I) a dat rezultate bune, ca și 1,1'-hexametilen-bis-5-(p-clorfenil)-biguanidă (II), care se întrebuintează topic pentru combaterea diferitelor infecții micotice. S-a încercat în clinică clorhidratul de N_1,N_1 -anhidro-bis (β -hidroxietil)-bigua-



nida, în tratamentul unor dermatoze de natură virotică, obținându-se rezultate bune în herpes, în zona zoster, afte, administrându-se 600—800 mg/zi, timp de 8 zile.

2.6.2.7. Derivați de benzimidazol.

2.6.2.7.1. *Cloroimidazol, H-115, 1-p-clorbenzil-2-metil-benzimidazol*, este un derivat antimicotic care se întrebuințează sub formă de clorhidrat.



Este o substanță greu solubilă în apă, ușor solubilă în alcool, acetonă, propilenglicol și dimetilformamidă. P.f. 240—248°/12 mmHg. Este înzestrată cu o accentuată activitate fungistatică și bacteriostatică. Acțiunea bacteriostatică se exercită mai ales asupra unor germeni grampozitivi fiind fără activitate asupra proliferării germenilor gramnegativi și a micobacteriilor. Dintre ciuperci sînt influențate: *Nocardia asteroides* (Actinomycetă), *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* (Blastomycete), *Epidermophyton floccosum*, *Tricophyton tonsurans*, *T. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *Microsporon gypseum*, *Aspergillus parasiticus* (Hifomycete). Aceste specii sînt inhibitate în creșterea lor, în prezența serului, la doze care variază după specie de la 40 la 700 μg/ml, la doze mai mici, în absența serului. Este important de menționat că ciupercile patogene pentru om sînt inhibitate la doze mult inferioare. Astfel, experiența arată că în cazul ciupercilor de tip *Tricophyton* — *Epidermophyton* — *Microsporon*, acțiunea fungistatică totală se poate obține la concentrații foarte reduse de 1:100.000 și 1:500.000.

Cloroimidazolul a fost experimentat în clinică ca atare sau în asociație cu antibiotice sau cu hidroclorizon în cazurile cele mai diverse de dermatomicoze. Cercetările clinice au confirmat rezultatele experimentale privind eficacitatea acestei substanțe, înzestrată cu o toxicitate redusă și o toleranță remarcabilă. Unele rare intoleranțe constatate se datorează excipientului și nu substanței însăși. Pentru a determina în mod experimental toleranța acestui produs, substanța a fost administrată sub forma hidratului bazei libere la douăzeci de șobolance albinos, în apa de băut, timp de șase luni, în doză de 200 mg/kg în suspensie de carboximetilceluloză. În aceste condiții n-a fost observat nici un semn de intoleranță, demn de semnalat [19].

În special eczemele micozice, micozele interdigitale la mîini, dar mai ales la picioare, epidermofitiile, *Pityriasis versicolor*, sînt cazuri frecvente în care cloroimidazolul dă rezultate excelente.

Se întrebuințează local în concentrații de 5% în soluții de părți egale de propilenglicol și alcool isopropilic, în unguente, creme și pulveri; de asemenea sub formă de spray-uri.

Uneori diferitelor amestecuri pe bază de cloroimidazol li se adaugă și 1% acid salicilic.

BIBLIOGRAFIE

1. Oxford A. E., Raistrick H., Simonart P., *Biochem. J.*, 1939, 33, 240.
2. Grove J. F., *Quart. Rev.*, 1963, 17, 1, in Evans R. M., *Antibiotics*. Ed. Pergamon Press-Oxford, London, 1965, p. 121.
3. Day A. C., Nabney J., Scott A. J., *J. Chem. Soc.*, 1961, 4067.
4. Kuo C. H., Hoffsommer R. D., Slatte H. L., Taub D., Wendler N. L., *J. Chem. Ind.*, 1971, 1627, in Evans R. M., loc. cit.
5. Hazen E. L., Brown R., *Science*, 1950, 112, 423.
6. Cope A. C., Axen U., Burrows E. P., Weinlich J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 4228.
7. Cope A. C., Axen U., Burrows E. P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 4221.
8. Golding B. T., Rickards R. W., Meyer W. E., Patrick J. B., Barber M., *Tetrahedron Letters*, 1966, 3551.
9. Hosoya S., Komatsu N., Soeda M., Yumaguchi T., Sonoda Y., *J. Antibiot. (Tokio)*, 1950, 10, 564, in Walter A. M., Heilmeyer L., *Antibiotica Fibel*, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1968, p. 481.
10. Hosoya S., Komatsu N., Soeda M., Sonoda Y., *Jap. J. Exp. Med.*, 1952, 22, in *Antibiotica Fibel*, loc. cit., p. 481.
11. Le Chevalier H., Waksman S. A. și colab., *Mycologia*, 1953, 45, 155.
12. Buu-Hoï N. P., Xuong N. D., C. R. Ac. Sc., (Paris), 1953, 237, 498.
13. Buu-Hoï N. P., Gauthier M., Xuong N. D., *Bull. Soc. Chim. France*, 1962, 2154.
14. Buu-Hoï N. P., Xuong N. D., Nam N. H., *J. Chem. Soc.*, 1956, 2161, in C. A., 1957, 51, 1941.
15. Arcamons F., Bertazzoli C., Canevazzi G., Marco A. D., Ghione M., Grein A., *Giornale Microbiol.*, 1957, 4.
16. Struyk A. P., Hoette I., Drost G., Waisvisz J. M., Van Eek T., Hooger-Heide J. C., *Antibiot. Ann.*, 1957—1958, p. 878 (1958).
17. Ikeda M., Suzuke M., Djerassi C., *Tetrahedron Letters*, 1966, 3745.
18. Negwer M., *Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonima*, Akademie Verlag — Berlin, 1971, poziția 4926, p. 823.
19. Herrling S. și colab., *Arzneimittel Forsch.*, 1959, 9, 489.

2.7. MEDICAMENTE ANTIHELMINTICE

Întrebuințate pentru a debarasa organismul de viermii paraziți, cunoscuți în general sub numele de helminți, medicamentele din această grupă pot determina eliminarea paraziților — acțiune vermifugă — sau îi pot distruge — acțiune vermicidă. Deosebirea este însă arbitrară, deoarece multe dintre aceste medicamente pot acționa, în funcție de doza administrată, fie ca vermifuge, fie ca vermicide.

Frecvența helmintiazelor este strâns legată de insuficiența măsurilor de igienă și numărul purtătorilor de paraziți este foarte mare.

Helmintiazele sînt foarte răspîndite pe tot globul, dar se constată o densitate mai mare în țările cu climat tropical și subtropical. Cifra este de sute de milioane oameni parazitați cu diferiți helminți, nemaipunînd la socoteală numărul extrem de mare al animalelor de casă și sălbatice contaminate. Oamenii sau animalele se parazitează prin contactul direct cu animalele infectate sau indirect prin materiile fecale umane sau animale, prin ingestia de alimente contaminate și, într-o proporție foarte mare, prin apa infectată.

Apa infectată este calea de răspîndire, pe scară largă, mai ales a parazitozelor cum sînt schistosomiazele, foarte frecvente în regiunile calde, aproape necunoscute prin regiunile noastre. În schimb, unele helmintiaze sînt destul de răspîndite în regiunile temperate, cum sînt teniaza, ascarioza, oxiuraza etc.

În multe părți ale globului, helmintiazele umane constituie o problemă socială, nesocotind pagubele economice determinate în șeptelul contaminat.

Cei mai importanți viermi paraziți ai omului se pot clasifica în Nematelminți și Plathelminți. Din prima categorie fac parte viermii rotunzi, cilindrici, denumiți — Nematode, printre care se citează: *Ankylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Oxyuris vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Trichinella spiralis*, *Filaria bancrofti* sau *Wuchereria bancrofti*, *Filaria malayi* (*W. malayi*), *Onchocerca volvulus* (*O. caecutiens*), *Filaria oculi* (*Loa-loa*), *Dracunculus medinensis*, ultimele cinci specii de Nematode fiind foarte frecvente în regiunile calde (Africa, Asia, America de Sud), producînd maladii cunoscute sub numele de filarioze, onchocercenze și respectiv dracunculoză.

Din grupa viermilor plați, a Plathelminților, se deosebesc: Cestodele, cel mai frecvent întîlnite fiind *Taenia saginata*, *T. Solium*, *T. echinococcus*, *Diphyllobotrium latum*, *Hymenolepis nana*, *Dipylidium caninum* etc., trematodele: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *Fasciola hepatica*, *Fasciolopsis buski*, parazit ce produce fascioloză intestinală, frecventă în anumite regiuni din Asia.

Debarasarea organismului de paraziți, de îndată ce existența lor a fost diagnosticată, este necesară, deoarece ei pot provoca dereglări mai mult sau mai puțin grave și anume:

Pot diminua cantitățile de substanțe nutritive ale organismului gazdă, acesta fiind însă faptul cel mai puțin important. Părerea conform căreia, în mod obligatoriu o creștere a poftei de mîncare constituie o dovadă a infestării cu viermi nu este susținută de datele clinice, dar în cazul de infestări masive, acțiunea spoliatoare a parazitului determină o slăbire a fizicului, cu toată bulimia exagerată.

Pot produce pe cale mecanică leziuni sau pot obstrua canale, adeseori cu efecte grave; de exemplu, ascarizii în cantități mari pot produce ocluzii intestinale, iar filariozele pot da uneori naștere la elefantiaze.

Pot secreta substanțe toxice pe care organismul gazdă le absoarbe determinînd, în unele cazuri, grave fenomene de alergii, uneori letale.

Pot favoriza, prin traumatismele pe care le produc, infestarea organismului cu bacterii.

Majoritatea medicamentelor antihelmintice sînt relativ toxice și pentru om, de aceea administrarea lor trebuie făcută în anumite condiții și trebuie în mod obligatoriu precedată de un diagnostic sigur. Ele trebuie să îndeplinească anumite condiții.

Să se cunoască natura și ciclul de dezvoltare al parazitului, locul infecției precum și gazda parazitului.

Medicamentul să nu se inactiveze rapid în organismul purtătorului și în special să rămână eficace în prezența conținutului intestinal al gazdei.

Să pătrundă în corpul parazitului pentru a-l putea distruge sau paraliza în așa fel ca el să poată fi expulzat.

Să nu fie toxic pentru om, adică să aibă un coeficient chimioterapeutic cît mai ridicat.

Ouăle sau larvele helminților nu produc o infecție imediată. Este necesară parcurgerea unei perioade variabile de timp, înăuntrul căreia se petrec unele metamorfoze în ciclul evolutiv al parazitului, avînd drept rezultat formarea de larve cu caracter infecțios, cum sînt de exemplu cercariile. Aceste metamorfoze pot avea loc mai rar în apă, mediu în care sînt de regulă puțin rezistenți, mai ales în corpul unor gasteropode sau insecte, vectori ai formei infectante a parazitului, facilitîndu-se astfel contaminarea.

Din punctul de vedere al localizării lor în organism, paraziții cei mai frecvenți la noi se fixează pe intestine, dar se pot afla, vehiculați în sînge, în organele cele mai diverse ale corpului; se pot localiza în ficat, splină, vezicula biliară, mușchi, plămîni, creier, venele cavă și portă etc. În intestin paraziții pot fi liberi (*Ascaris*), se pot fixa pe peretele intestinal (*Trichinella*) sau se pot înfige adînc în mucoasa intestinală cu o parte din corpul lor (*Strongyloides*).

Atacul medicamentului asupra parazitului poate avea loc fie prin paralizia sau moartea agentului contaminant, ceea ce determină eliminarea lui, fie prin lezarea țesuturilor viermelui sau prin modificarea și dereglarea metabolismului său normal, determinînd îndepărtarea lui din organism, fie, în sfîrșit prin dezintegrarea și digestia sa parțială sau totală, realizată de acțiunea unui ferment proteolitic, de tip, papaină sau bromelină.

În țara noastră, cele mai frecvente parazitoze sînt ale tubului digestiv și vor fi descrise, în primul rînd, medicamentele folosite pentru combaterea acestora, dar ne vom opri și asupra descrierii unor agenți activi în combaterea parazitozelor exotice.

Desigur, ca orice clasificare, cea adoptată în această carte în scopul de a sistematiza, cît de cît, studiul medicamentelor antihelmintice, devine din ce în ce mai numeroase, ne-am orientat către clasificarea zoologică, desigur departe de a fi absolută deoarece există unele medicamente cu acțiune dublă și chiar triplă, cum este timolul, influențînd astfel paraziți aparținînd diferitelor clase zoologice. Violetul de gențiană nu este activ asupra unor nematode (*Enterobius vermicularis* ce produce oxiuroza sau *Strongyloides stercoralis*, determinînd strongiloidoză) sau

a unor Trematode (*Opisthorchis felinus* conducînd la opistorchoză); menționăm de asemenea cazul extractului eterat de ferigă, activ față de cestode ca *Hymenolepis nana*, ce contribuie la apariția himenolepidozei, dar și față de unele trematode, ca *Fasciola hepatica*, ce produce fascio-loza. Exemple asemănătoare sînt numeroase, ceea ce atribuie clasificării adoptate un caracter cu totul general.

2.7.1. COMPUȘI ACTIVI ASUPRA NEMATODELOR

În cadrul acestui subcapitol, se studiază între altele și două medicamente antihelmintice, santonina și ascaridolul, amîndoi agenți foarte activi contra diverselor helmintiaze înzestrați cu accentuate calități terapeutice, dar și posesoare ale unor reacții secundare, uneori periculoase și extrem de neplăcute mai ales privind ascaridolul, astăzi exclus din terapia umană, perspectivă ce în viitor se conturează și pentru santonină, din ce în ce mai puțin întrebuintată în clinicile de specialitate, dar încă prezentă în recomandările unor autori [19].

Acestor două medicamente vechi, li s-a atribuit în prezenta lucrare, totuși un spațiu corespunzător, deoarece a fost un timp, nu prea îndepărtat, cînd au făcut parte din numărul foarte restrîns al agenților clasici cu activitate notorie asupra diverselor Nematode.

2.7.1.1. Santonina (D.R.). Compus alb, cristalin, fără miros și cu gust amar. Prin expunere la lumină se colorează în galben, P.t. = 171—174°. Este foarte puțin solubilă în apă, solubilă în cloroform, în alcool fierbinte, greu solubilă în eter. Este puternic levogiră $[\alpha]_D^{20}$ —172° pînă la —176°, (c = 2%, alcool).

Santonina este cunoscută încă din antichitate și se obține prin extracție din *Semen contra*, capitulele florale neînflorite ale plantei *Artemisia cina*, *Artemisia maritima* (familia Composeae), plantă ce crește în bazinul fluviului Volga, în Turkestan și în Iran.

Pentru stabilirea structurii santoninei [1], [2], [3], [4], [5], [6], s-au întreprins multe cercetări în urma cărora au fost propuse numeroase formulări. Astăzi este în unanimitate admisă o structură sesquiterpenică — la care se deosebește o grupare cetone, și un inel lactonic — și care corespunde la toate însușirile fizico-chimice ale compusului. O serie de reacții și degradări pînă la compuși cunoscuți confirmă această structură. Vom menționa pe cele mai importante:

În mediu ușor alcalin, datorită deschiderii inelului lactonic, santonina se transformă în acid santoninic (II), reacție care servește și pentru determinarea cantitativă. Prin ușoară acidulare sau prin încălzirea acidului santoninic la 120° se formează din nou santonina (I).

În mediu puternic alcalin, de hidroxid de potasiu concentrat, se obține acidul santonic cu P.t. = 170—172°, (III), [7].

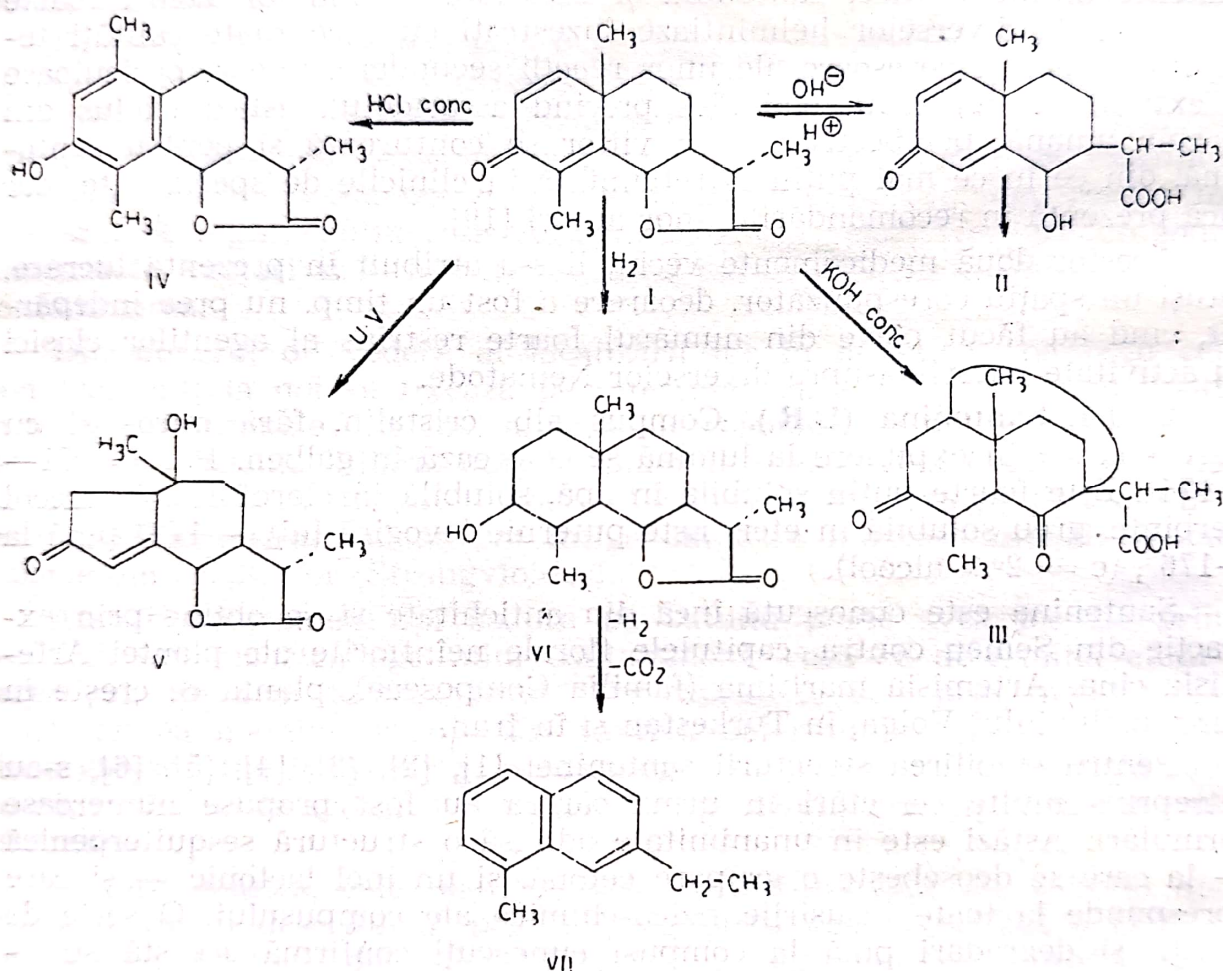
Prin încălzirea prelungită cu acid clorhidric concentrat are loc o transpoziție chinolică, în care se aromatizează un nucleu și migrează

o grupare metil, santonina transformându-se în izomerul său, o lactonă fenol, desmotroposantonina (IV) în care funcția cetonă este transformată în funcție fenol.

În soluția neutră sau acetică, supusă acțiunii prelungite a luminii solare sau a razelor U.V., formează o soluție galbenă, din care a fost izolată izofotosantonina (V).

Gruparea cetonă a fost pusă în evidență prin obținerea oximei cu P.t. = 218° și a semicarbazonei respective cu P.t. = 232°.

Prin hidrogenare catalitică, santonina se transformă în hexahidro-santonină (VI), care dehidrogenată cu seleniu și decarboxilată, formează 1-metil-7-etilnaftalina (VII).



Santonina nu trebuie să conțină alcaloizi sau alte substanțe străine și prin calcinare nu trebuie să lase un reziduu ponderabil.

Are o acțiune puternică vermifugă și este eficace mai ales împotriva formelor adulte ale ascarizilor (*Ascaris lumbricoides*) formele imature fiind foarte rezistente [19]. Se administrează câte 0,2 g pe zi, doză repartizată în patru doze, la interval de 30 de minute, timp de trei zile, după care se administrează un purgativ. De multe ori în acest scop se asociază cu calomelul, mai sigur însă este sulfatul de magneziu. Tratamentul nu

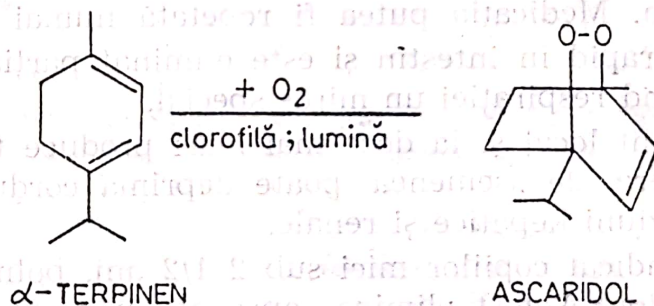
poate fi reluat decît după 14 zile. Copiilor li se administrează cite 0,1 g de fiecare an de vîrstă [19].

Santonina se poate determina prin mai multe metode, fie prin extracția cantitativă din plantă [8], [9], fie după procedeul lui Fernandez și Socias [10] ca 2,4-dinitrofenilhidrazonă [11], metodă ce nu dă întotdeauna rezultate exacte [12].

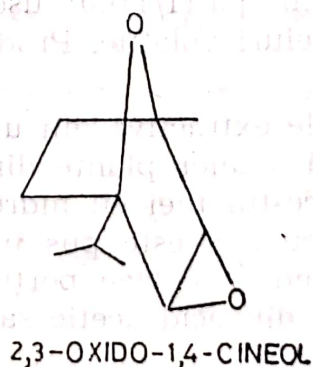
Santonina este un compus toxic pentru om, provocînd tulburări vizuale, dar se resoarbe greu și pericolul de intoxicație nu este prea mare. Dacă însă se administrează asociat cu ulei de ricin ca purgativ, atunci resorbția este mult mai mare, produsul fiind solubil în ulei și pericolul de intoxicație este și el mult mai mare; de aceea, se va evita această asociere. Din aceleași motive, înainte și în timpul tratamentului, trebuie excluse grăsimile din alimentație.

Se condiționează în comprimate a 0,01, 0,02 și 0,05 g.

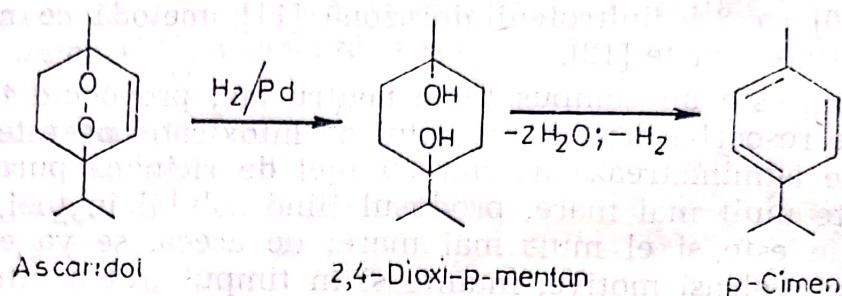
2.7.1.2. Ascaridolul, 1,4-peroxid de dihidrocimen este principiul activ din ulei volatil al plantei *Chenopodium ambrosioides* varietatea anthelminticum, unde se găsește în proporție de 60—80%, alături de alte terpenene. Este un lichid galben, cu aspect uleios. P.f. = 39—40°/0,5 mm Hg sau 83—84°/3 mm Hg, solubil în alcool, eter, cloroform, benzen, toluen, insolubil în apă [13]. Se obține pe cale extractivă din uleiul de *Chenopodium* sau printr-o sinteză parțială analoagă cu sinteza „dien“, prin adiția oxigenului la α -terpinen în prezența clorofilei și a luminii:



Prin încălzire la 130—150° sau prin tratare cu acizi organici, suferă o izomerizare violentă, care are caracterul unei explozii și se transformă, prin oxidare intramoleculară, într-un epoxid al 1,4-cineolului.



Prin reducere catalitică, în prezența paladiului, rezultă 1,4-dioxi-p-mentan, care mai departe, prin eliminarea a două molecule de apă și a unei molecule de hidrogen, conduce la p-cimen:



Ascaridolul are o puternică acțiune asupra ascarizilor, chiar și asupra formelor larvare, asupra ankylostomei duodenale, mai întâi paralizând, apoi omorînd viermii, dar, fiind toxic, trebuie administrat cu prudență și numai în cazurile rebele. De obicei, cu câteva zile înaintea tratamentului, bolnavul este supus unui regim bogat în glucide și proteine pentru a mări rezervele hepatice.

Se administra pe cale orală, la interval de două ore două doze, a câte 0,5 g produs ca atare sau 0,6 g ulei de chenopodium, evitîndu-se alcoolul din alimentație. După 2—3 ore de la ultima doză, se administra un purgativ salin. Medicația putea fi repetată numai după 21 de zile.

Se resoarbe rapid în intestin și este eliminat parțial prin căile pulmonare, imprimînd respirației un miros special.

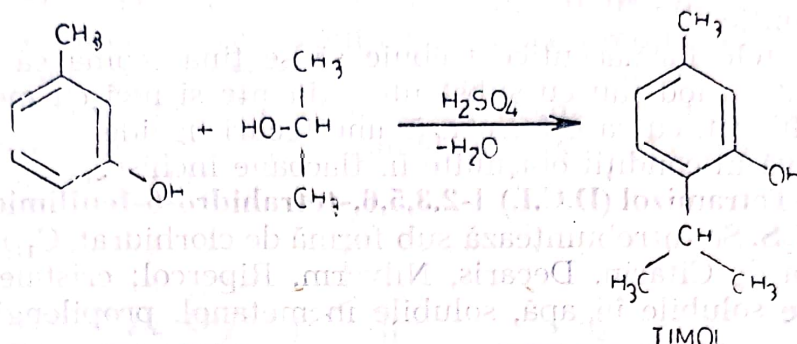
Este un iritant local și la doze mai mari produce tulburări auditive și oculare pasagere, de asemenea poate deprima cordul și respirația și poate produce leziuni hepatice și renale.

Este contraindicat copiilor mici sub 2 1/2 ani, bolnavilor hepatici și renali și gravidelor. A fost eliminat aproape cu desăvîrșire din terapia umană și înlocuit cu alte produse mai puțin toxice, dar tot atît de active; se întrebuințează mai ales în medicina veterinară.

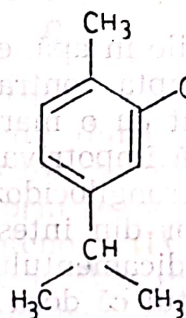
2.7.1.3. Timol, 4-izopropil-3-hidroxitoluen. Compus cristalin incolor cu miros caracteristic și gust înțepător, aromatic, P.t. = 50—52° și P.f. 232°. Foarte puțin solubil în apă (1/1100), ușor solubil în alcool, eter, cloroform, uleiuri grase și uleiuri volatile. Produsul este ușor antrenabil cu vapori de apă.

Se poate obține pe cale extractivă din uleiul volatil obținut prin antrenarea cu vapori de apă a unor plante din speciile *Thymus* și *Origanum*; prin alcalinizarea acestui ulei cu hidroxid de sodiu, timolul trece în soluție. După diluare cu apă este pus în libertate prin acidulare și purificat prin distilare, cînd se culege porțiunea care distilă între 220° și 240°. Prin recristalizări din acid acetic sau etanol se obține produsul pur.

Prin sinteză, timolul se prepară prin condensarea m-cresolului cu alcoolul izopropilic în prezența acidului sulfuric sau fosforic:



Produsul farmaceutic nu trebuie să conțină hidrocarburi, fenol și nici carvacrol:



Dacă timolul se încălzește pe baie de apă pînă la volatilizare și se usucă la 100—105° timp de o oră, nu trebuie să rămînă un reziduu ponderabil.

Încălzit în prezența cloroformului și a hidroxidului de potasiu solid, timolul formează o colorație violetă (reacția aurinelor).

Timolul prezintă un coeficient fenolic destul de ridicat (25) și este întrebuințat extern ca antiseptic, în soluții apoase alcoolizate 1—5%, pentru gargarisme, inhalatii și pulverizații în afecțiuni ale căilor respiratorii, și unguente 1—2% pentru pansamente.

Intră în compoziția pastelor de dinți.

Este folosit intern ca antiseptic intestinal, în intoxicații, diaree, dizenterie etc. și ca vermifug cu triplă întrebuințare contra unor cestode, ca diversele specii de *Taenia*, contra unor trematode, ca *Fasciola hepatica*, și contra unor nematode, ca *Enterobius vermicularis*, *Ankylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*.

Se administrează în doze de 0,25 g pînă la 4 g pe zi, interzicîndu-se în timpul tratamentului băuturile alcoolice și grăsimile, care favorizează absorbția și pot provoca intoxicații. *Tenia* este de obicei expulzată după patru zile de administrare a 0,25 g timol în fiecare dimineață pe nemîncate, continuîndu-se tratamentul încă patru zile pentru a fi asigurată eliminarea totală.

Pentru oxiuri, tratamentul durează patru săptămîni.

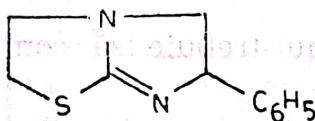
Produsul se elimină din organism comunicind urinii o colorație roșie închisă.

Se întrebuințează și în medicina veterinară ca antiseptic intestinal și ca antihelmintic.

În preparatele farmaceutice trebuie să se țină seama că timolul nu poate fi asociat cu iod sau cu substanțe oxidante și nici cu mentol, salol, camfor, clorhidrat, cu care formează amestecuri lichide.

Se conservă în condiții obișnuite în flacoane închise.

2.7.1.4. L-Tetramizol (D.C.I.) 1-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo-(2,1-b) tiazol, $C_{11}H_{12}N_2S$. Se întrebuințează sub formă de clorhidrat, $C_{11}H_{12}N_2S \cdot HCl$ sub denumirea de Citarin, Decaris, Nilverm, Ripercol; cristale P.t. 264—266°, destul de solubile în apă, solubile în metanol, propilenglicol, cloro-



form, hexan, acetonă, puțin solubile în apă, etanol.

Medicament, preconizat în lupta contra unor nematode (D. Thienpont și colab. 1966) [14], înzestrat cu o mare eficacitate împotriva ascarizilor, cu o activitate mai redusă împotriva ankilostomei și necatorului, și apreciată ca neînsemnată în strongilocidoze, toți paraziți ai intestinului subțire. Împotriva nematodelor din intestinul gros și caecum, (oxiurul și tricocofalul), influența medicamentului este foarte redusă; avantajul tetramizolului constă în faptul că doza terapeutică este foarte îndepărtată de doza toxică.

Tetramizolul se poate găsi sub formă racemică, din care prin dedublare se obțin izomeri (+) și (—). Atât forma (—) cât și cea racemică s-au dovedit active, însă izomerul (—) este cel mai activ.

Această substanță se prezintă sub formă de clorhidrat sau de ciclamat. Deși ciclamatul de tetramizol este mai ușor acceptat de copii, s-a constatat că tetramizolul sub formă de clorhidrat este mai activ.

Tratamentul cu clorhidrat de tetramizol este extrem de eficient și, după unii autori, care l-au experimentat în clinică, se socotește că „levotetramizolul sub formă de clorhidrat poate fi considerat la ora actuală cel mai bun remediu al ascaridiozei umane. Ușurința de administrare și lipsa de fenomene secundare în dozele arătate îl fac foarte potrivit pentru tratamentul de masă al acestei parazitoze“ (V. Nitzulescu, Olga Simionescu și colab. 1971) [15].

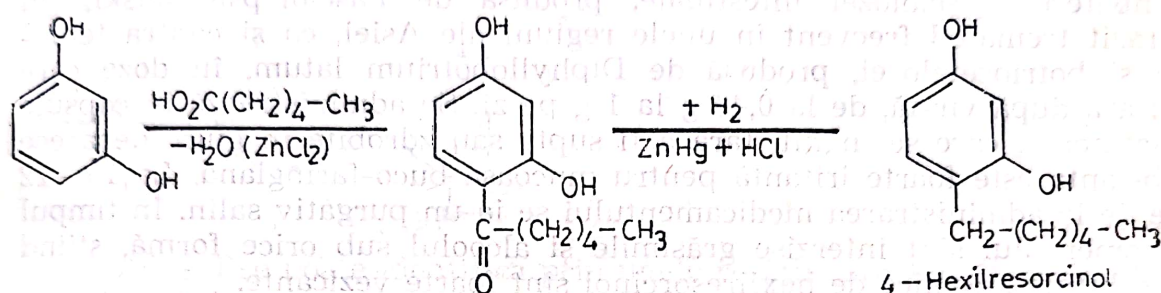
În ceea ce privește doza necesară în tratamentul ascaridiozei umane, ea este de 2,5 mg/kg corp, fără a se depăși la adult 150 mg. Doza se poate administra după un prânz ușor. Dozele mai ridicate nu dau rezultate sensibil mai bune, dar produc fenomene secundare.

Clorhidratul de tetramizol se condiționează în tablete ce conțin 50 mg — pentru copii — și 150 mg — pentru adulți.

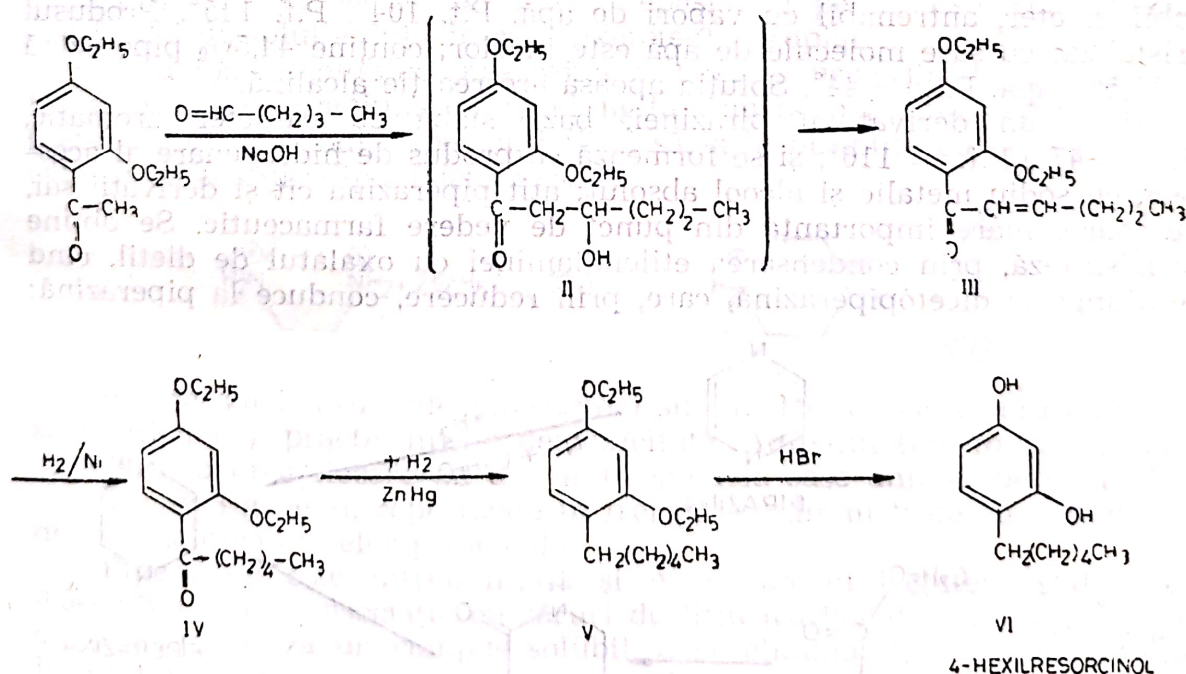
¹ Acidul ciclamic sau acid N-ciclohexilsulfamic, $C_6H_{11}NH-SO_3H$ cristale, P.t. 160—170°, se întrebuințează sub formă de sare de sodiu în preparatele farmaceutice ca edulcorant, fiind de treizeci de ori mai dulce decât zahărul.

2.7.1.5. **Hexiocaps, (D.R.), Caprocol, 4-hexilresorcinol.** Compus cristalin, de cele mai multe ori ușor galben, fără miros, gust sărat și amar, arzător. P.t. = 66—68°. Foarte greu solubil în apă 1/2000, ușor solubil în alcool, eter și cloroform. Soluțiile alcoolice produc vezicații.

Se obține prin condensarea resorcinolului cu acidul capronic, în prezența clorurei de zinc anhidre ca deshidratant. Capronilresorcinolul rezultat este redus apoi cu zinc amalgamat și acid clorhidric, după metoda Clemmensen [16], [17].



Se mai poate obține prin condensarea 2,4-dietoxiacetofenonei (I) cu butiraldehida în mediu alcalin, după Cleisen-Schmidt, când rezultă alcoolul respectiv instabil (II), care se deshidratează la 2,4-dietoxibutilidenaacetofenona (III) și aceasta, prin reducere catalitică în prezența nichelului, conduce la 2,4-dietoxicaprofenona (IV) și apoi, prin reducere Clemmensen, la 2,4-dietoxihexilbenzen (V). Prin acidoliza grupărilor eterice cu acid bromhidric se obține hexilresorcinolul.



În prezența clorurii ferice, hexilresorcinolul dă o colorație galbenă-verzuie, spre deosebire de resorcinol, care, în aceleași condiții, dă o colorație violetă.

Produsul farmaceutic nu trebuie să conțină resorcinol sau alți fenoli și nici capronilresorcinol, ceea ce dovedește prezența produsului neredus. De asemenea, nu trebuie să conțină arsen, care să se determine prin reacțiile analitice obișnuite. Prin calcinare nu trebuie să rămână un reziduu mai mare de 0,1%.

Acțiunea principală a produsului este antihelmintică fiind foarte eficace mai ales contra viermilor rotunzi. Este întrebuințat împotriva ascarizilor, oxiurilor, tricocefalilor și ankylostomei, de asemenea, pentru combaterea fasciolozei intestinale, produsă de *Fasciolopsis buski*, un parazit trematod frecvent în unele regiuni ale Asiei, ca și contra teniazei și botriocefalozei, produsă de *Diphyllobotrium latum*, în doze care variază după vîrstă, de la 0,40 g la 1 g pe zi. Se administrează în capsule gelatinoase, care se înghit, fără a fi supte sau zdrobite în gură, deoarece substanța este foarte iritantă pentru mucoasa buco-faringiană. La 10—12 ore de la administrarea medicamentului se ia un purgativ salin. În timpul tratamentului sînt interzise grăsimile și alcoolul sub orice formă, știind că soluțiile alcoolice de hexilresorcinol sînt foarte vezicante.

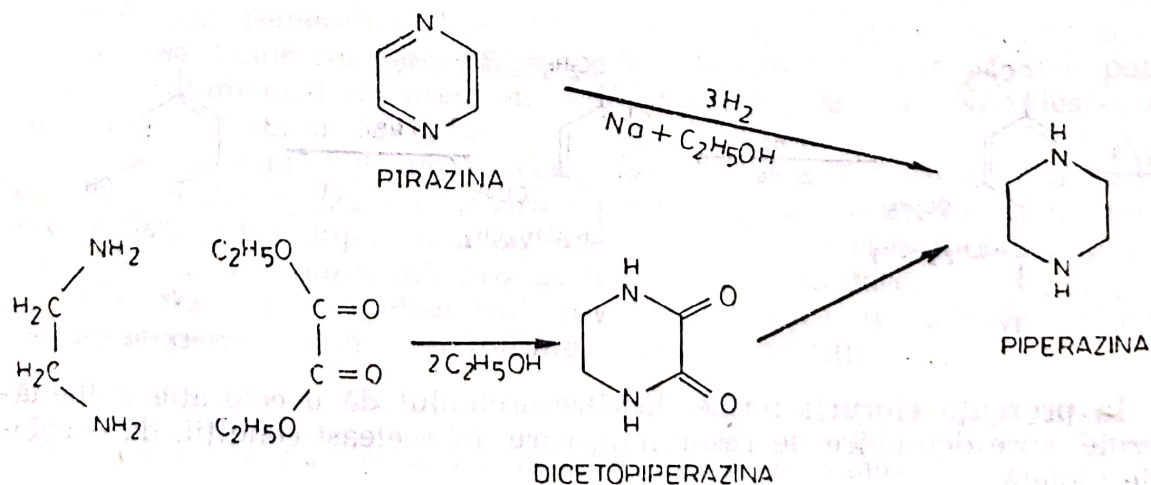
Hexilresorcinolul are și acțiune bacterică puternică, de 46 de ori mai mare decît fenolul. Este foarte activ în afecțiunile genito-urinare. Se administrează în doze de 0,3—1 g pe zi în soluție uleioasă.

Produsul nu se întrebuințează cînd bolnavul are gastrită, enterocolită, tulburări cardiovasculare sau ulcer.

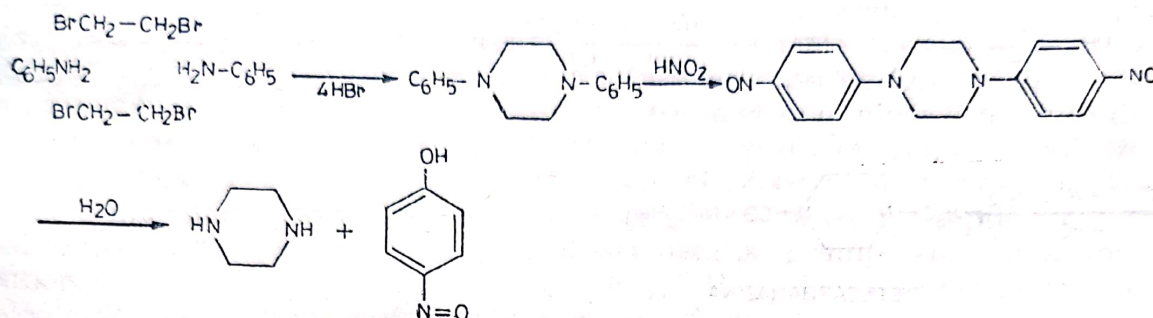
Se conservă în condiții obișnuite.

2.7.1.6. Piperazina, hexahidropirazina. Compus cristalin, incolor, deliquescent, fără miros și cu gust sărat, solubil în apă și în alcool, insolubil în eter, antrenabil cu vapori de apă. P.t. 104° , P.f. 145° . Produsul cristalizat cu șase molecule de apă este incolor; conține 44,5% piperazină și 55,5% apă. P.t. = 44° . Soluția apoasă are reacție alcalină.

Este un derivat al pirazinei, bază slabă cu caracter aromatic. P.t. = 47° , P.f. = 116° , și se formează ca produs de hidrogenare al acesteia, cu sodiu metalic și alcool absolut; atît piperazina cît și derivații săi, au foarte mare importanță din punct de vedere farmaceutic. Se obține prin sinteză, prin condensarea etilendiaminei cu oxalatul de dietil, cînd se ajunge la dicetopiperazină, care, prin reducere, conduce la piperazină:



O sinteză mai actuală a piperazinei folosește ca materie primă anilina, care, prin condensare cu dibrometan simetric, conduce la difenilpiperazina; prin tratarea acestui compus cu acid azotos se obține dinitrozoderivatul respectiv și acesta, prin hidroliză în mediu alcalin, conduce la piperazină și p-nitrozofenol ca produs secundar.

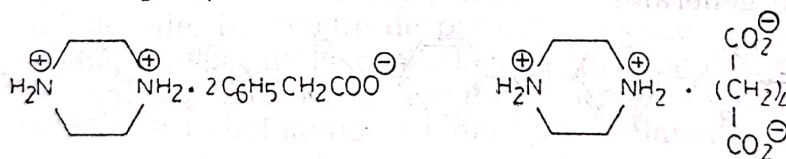


Produsul se poate identifica prin unele reacții caracteristice și anume: cu sulfatul de cupru formează un complex sub forma unui precipitat albastru, caracteristic; în prezența clorurii mercurice formează un precipitat alb.

Determinarea cantitativă a piperazinei se face volumetric cu soluție titrată de acid sulfuric în prezența metiloranjului ca indicator.

Piperazina este foarte activă ca medicament antihelmintic în oxiu-rază, administrată oral sau în supozitoare, și în ascaridioză, administrată în sirop; este bine suportată de copii, pentru care dozele sînt de 0,20 g pentru fiecare an de vîrstă, fără a depăși 2 g pe zi. Este condiționată sub formă de soluție 20% într-un excipient apropiat.

Fiind foarte solubilă, piperazina se elimină ușor din organism; pentru a se realiza o acțiune mai prelungită s-au preparat unii compuși mai greu solubili, cei mai importanți fiind sărurile obținute cu acidul fenilacetic și cu acidul adipic (Nematocton).



Aceste două săruri ale piperazinei sînt foarte active asupra oxiurilor și ascarizilor și practic lipsite de toxicitate. Adipatul este folosit în doze de 0,30 g pentru fiecare an de vîrstă, pînă la șase ani, și, peste această vîrstă, cîte 3 g pe zi, repartizate în trei doze, administrate cu o jumătate de oră înainte meselor principale.

Piperazina este întrebuințată și în tratamentul gutei în doze de 0,5—3 g pe zi, în asociație cu săruri de litiu (carbonat, benzoat); cu acidul uric formează un compus solubil, ușor eliminabil; utilitatea sa este însă îndoielnică.

2.7.1.7. Dietilcarbamazina (D.C.I.), Hetrazan, 1-dietilcarbamoil-4-metilpiperazina. Compus cristalin, incolor, solubil în apă și în alcool, insolubil în eter, P.t. = 143°.

Scanned with OKEN Scanner

HN(CH₂)₆NH₂ + ClCON(C₂H₅)₂ → HN(CH₂)₆NCON(C₂H₅)₂ → H₃C-N(CH₂)₆NCON(C₂H₅)₂

2.7.1.8. **Clorura de metilrozanilină (D.C.I.), Oxiuran, Violet de gențiană, Violet de metil. Piocetanina.** Fiind un colorant trifenilmetanic, produsul folosit este un amestec de cloruri de hexametil-p-rozanilină sau cristal violet, pentametil- și mici cantități de tetrametil-p-rozanilină.

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{R})-\text{C}_6\text{H}_5 + \text{CH}_2\text{O} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{R})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{O}_2} \text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{R})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_3 \\
 \xrightarrow{+\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}(\text{CH}_3)_2} \text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{R})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_3 \xrightarrow{\text{Oxidare}} \text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{R})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_3 + \text{Cl}^-
 \end{array}$$

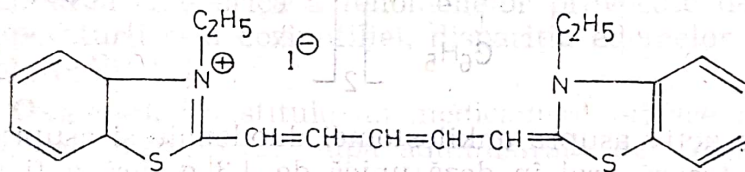
$\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$ - Cristal violet
 $\text{R} = \text{H} \quad \text{R}' = \text{CH}_3$ - PENTAMETILROZANILINA
 $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ - TETRAMETILROZANILINA

Este o pulvere cristalină, verde închis și cu reflexe metalice, fără miros și cu gust amar, solubilă în apă, alcool, cloroform și glicerină, insolubilă în eter. Soluțiile sînt puternic colorate în violet.

Este activă împotriva oxiurilor; se administrează la adulți 0,150 g/zi (2 drajeuri a 0,025 g de 3 ori/zi) iar la copii 10 mg pe zi pentru fiecare an vîrstă, în drajeuri de 0,01 g timp de cinci zile consecutiv, uneori fiind nevoie de două tratamente cu o pauză de 7 zile între ele. Se mai întrebuintează în combaterea opistorchozei, parazitoză produsă de *Opisthorchis felineus*, boală destul de rară în regiunile noastre, a strongiloidozei produsă de *Strongyloides stercoralis* din clasa nematodelor, și a clonorchozei, maladie determinată de o trematodă, *Clonorchis sinensis*, frecventă în regiunile din sudul Chinei și Japoniei. Este, de asemenea, folosită ca antiseptic extern, mai puțin intern, fiind activă asupra germenilor grampozitivi și asupra ciupercilor. Se întrebuintează soluția 10/00—10/000 în tratamentul micozelor cutanate, a piodermitelor și a rănilor infectate.

Administrată intern poate produce greață și uneori vomă, diaree și colici abdominale, care dispar la întreruperea tratamentului. Este contraindicată în insuficiența hepatică, cardiacă și renală, ulcer și tulburări gastrointestinale.

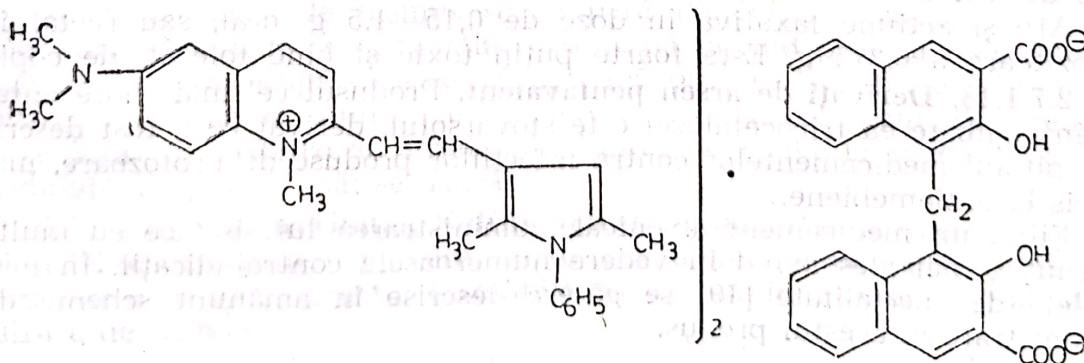
2.7.1.9. Iodura de Ditiazanin (D.C.I.). Colorant cianic, albastru violet, foarte puțin solubil în alcool, insolubil în eter, P.t. = 248° (desc.).



Este un vermicid polivalent, fiind activ față de ascarizi, ankylostome și îndeosebi asupra tricocefalilor rezistenți la alte medicamente antihelmintice.

Se administrează în doze de 0,60 g pentru adulți, tratamentul putînd fi prelungit 5—21 de zile, în funcție de parazit. Produce incidente digestive: greață și vomă, în special la copii, la care nu poate fi administrat sub vîrsta de doi ani sau sub 10 kg greutate corporală. Se resoarbe în mică măsură. Administrat bolnavilor cu mucoase inflamate, se absoarbe în cantități mari putînd produce fenomene toxice grave. De asemenea, trebuie folosit cu grijă la bolnavii renali.

2.7.1.10. Pirvinium (D.C.I.), Vermigal (D.R.). Povon, Vanquin, folosit

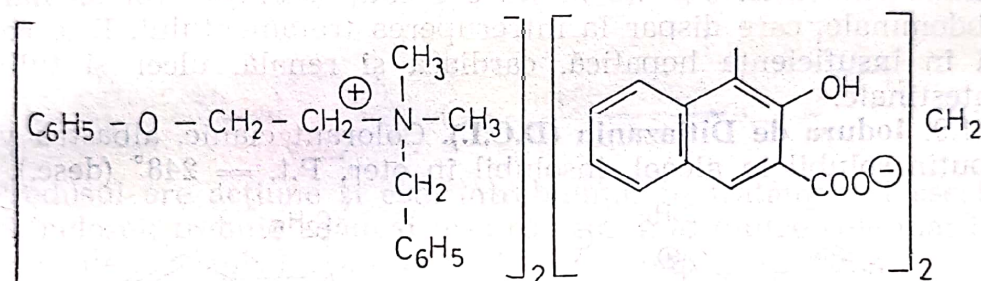


sub formă de pamoat, este un colorant roșu, insolubil în apă și eter, solubil în acid acetic la cald, greu solubil în cloroform, P.t. = 210—215° (desc.).

Se resoarbe în tubul digestiv și este activ în special asupra oxiurilor, dând bune rezultate după o doză unică de 5 mg pe kg corp, sau 1,5—2 mg pe kg corp, administrat 3—7 zile [18]. Tratamentul nu necesită nici purgativ și nici un regim restrictiv, compusul fiind bine tolerat chiar de copiii mici. Poate totuși provoca uneori iritație digestivă cu greață și vomă. Se administrează cu prudență la bolnavii cu tulburări hepatice sau renale.

Colorează în roșu materiile fecale și pătează lenjeria. Se condiționează în drajeuri de 50 mg și în suspensii conținând 10 mg/ml.

2.7.1.11. Befenium (D.C.I.). Alcopar sau hidroxinaftoat de befeniu, $C_{17}H_{22}ON \cdot C_{11}H_7O_3$, cristale, P.t. 170—171°, este un derivat cuaternar de amoniu. Este folosit și sub formă de ambonat (pomoat) P.t. = 152—156°:



Este foarte activ asupra ankilostomei duodenale și asupra ascarizilor.

Se administrează oral în doză unică de 4,3 g fără a fi nevoie și de un purgativ sau un prealabil regim alimentar, fiind foarte bine tolerat de organism.

Ca efecte secundare, numai rareori s-au semnalat greață și vomă.

2.7.1.12. Eliminoxy, cinamatul de n-butil. Lichid cu miros plăcut eterat, foarte puțin solubil în apă (mai puțin de 0,5%), solubil în alcool, eter, acetonă, cloroform, P.f. = 145°/13 mm Hg; corespunde formulei: $C_6H_5-CH=CH-CO_2C_4H_9n$.

Se hidrolizează mai ales în soluții alcaline.

Are acțiune asupra oxiurilor. Se administrează oral, în granule zaharate, sau rectal, în supozitoare, în doză zilnică de 0,10 g pe kg corp, timp de trei zile consecutive.

Are și acțiune laxativă în doze de 0,15—1,5 g, oral, sau rectal în supozitoare a 0,375 g. Este foarte puțin toxic și bine tolerat de copii.

2.7.1.13. Derivați de arsen pentavalent. Produsul cel mai reprezentativ în combaterea tricocefalozei este stovarsolul, derivat ce a fost descris la capitolul medicamentelor contra infecțiilor produse de protozoare, mai precis la antiamebiene.

Fiind un medicament arsenical, administrarea lui se face cu multă precauție, mai ales avînd în vedere numeroasele contraindicații. În manualele de specialitate [19] se găsesc descrise în amănunt scheme de administrare al acestui produs.

Tratamentul durează zece zile în decursul cărora adultului i se va da un total de 22 de comprimate a câte 0,25 g, iar copilului un număr de comprimate a 0,25 g egal cu numărul anilor pe care îi are, plus un comprimat.

2.7.1.14. Corticosteroizi. Acest capitol a fost parțial tratat în cadrul medicamentelor cu acțiune anticanceroasă, însă deoarece în ultimul timp s-a încercat, cu rezultate mulțumitoare, tratamentul trichinelozei cu A.C.T.H., cortizon, prednison sau alte preparate asemănătoare [19] se aduc unele completări la utilizarea corticosteroizilor în combaterea trichinelozei.

2.7.1.14.1. Adrenocorticotrophormonul, A.C.T.H. Este un hormon care stimulează funcția stratului cortical al glandei suprarenale, ca și producția hormonilor corticosteroizi. S-a demonstrat că A.C.T.H.-ul, izolat din suprarenalele porcului, este format din înlănțuirea a 39 de aminoacizi, lucru dovedit și prin sinteza lui [29], [30]. A.C.T.H.-ul, ca și cortizonul, are proprietăți antiinflamatoare, dând rezultate bune în artrita reumatismală, în alergii, în diferite boli cutanate, oculare, arsuri etc.

Eficacitatea A.C.T.H.-ului, ca și a celorlalți hormoni corticoizi în combaterea trichinelozei se explică prin originea alergică a tulburărilor întâlnite în această parazitoză.

Prin aplicarea corticoterapiei în cazurile severe de trichineloză se constată amendarea categorică a fenomenelor provocate de parazit, prin scăderea temperaturii și a eozinofiliei, dispariția edemelor și a celorlalte manifestări ale bolii [19].

2.7.1.15. Oxigenul. Constituie un medicament eficace pentru combaterea ascaridiozei; într-adevăr după administrare de oxigen pur, în intestin se creează un mediu nefavorabil ascarizilor, a cărei toxicitate omoară parazitul. Oxigenul se introduce în stomac, printr-un cateter subțire de tipul sondei Einhorn. Cantitatea de 2000 ml pentru un adult, de 100—150 ml pentru fiecare an de vîrstă pentru copii este suficientă pentru a obține un rezultat pozitiv [19].

2.7.1.16. Bismut subnitric, Bismuthum nitricum basicum, Bismuthi subnitros. Azotat bazic de bismut, Farmacopeea Română, ed. a IX-a. Sare bazică, oficială a cărei compoziție variază în funcție de condițiile de preparare; conține 70—74% bismut sau 79—82% Bi_2O_3 . A dat bune rezultate în strongiloidoză, asociat cu oxidul stanos sau cu violet de gențiană.

Azotatul bazic de bismut se prepară dizolvînd bismut pulvere în acid nitric diluat, la rece; reacția se termină la cald pînă la îndepărtarea vaporilor nitroși, după care se adaugă apă pînă la apariția precipitatului format. Se filtrează soluția, se concentrează la două treimi din greutate și se lasă să cristalizeze. Produsul obținut se spală la început cu apă acidulată și apoi cu apă; se usucă.

7.7.1.17. Sulf precipitat, Sulfur praecipitatum. Farmacopeea Română, ed. a IX-a, constituie o pulvere foarte fină, amorfă, albă gălbuie, aproape fără miros și gust, practic insolubilă în apă și în alcool, insolubilă în sulfură de carbon.

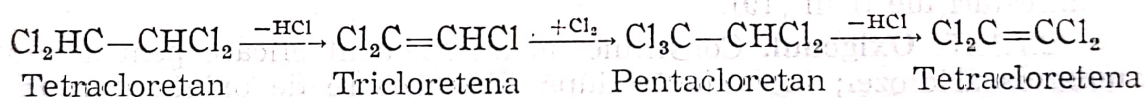
Sulfurul precipitat se prepară dintr-o soluție de polisulfură de sodiu Na_2S_5 , obținută prin fierbere, până la dizolvarea totală a sulfurii sublimat, adăugat unei soluții apoase de monosulfură de sodiu cristalizată. Soluției obținute, convenabil diluată cu apă, i se adaugă o soluție de acid clorhidric diluat, agitând continuu; se precipită sulfurul, care se spală, repetat cu apă fierbinte, până când apele de spălare nu mai reacționează cu o soluție de nitrat de argint. Se esorează și se usucă.

Sulfurul precipitat este un bun parazitocid, întrebuințat, în special, în combaterea oxiurazei; de multe ori după două cicluri de tratament, pacienții se consideră vindecați, dar dacă analiza parazitologică este pozitivă, tratamentul se poate repeta, până la sterilizarea organismului, cu atât mai mult cu cât sulfurul precipitat este destul de bine tolerat și numai în cazuri rare se constată apariția unor reacții secundare (cefalee, vărsături etc.).

Adultului i se poate da doza de 3 g/zi, împărțită în trei reprize, iar copiilor 0,15 g de fiecare an de vîrstă, doză administrată tot în trei rînduri.

Ciclul unui tratament este de cinci zile și se poate repeta de încă patru ori, la interval de cîte cinci zile [19].

2.7.1.18. Tetracloretilena, tetracloretena, $\text{Cl}_2\text{C} = \text{CCl}_2$ Hidrocarbură nesaturată obținută prin oxidarea catalitică a 1,1,2,2-tetraclorethanului sau prin decolorarea menajată a acestuia în prezența hidroxizilor de sodiu sau de calciu urmată de clorurare și decolorare conform reacției:



Tetracloretena prin clorurare exhaustivă trece în hexacloretenă activ în opisorchoză.

Tetracloretena este un lichid incolor, neinflamabil, cu miros eterat, foarte puțin solubil în apă, miscibil cu alcoolul, eterul, cloroformul și benzenul, P.f.b. 121° . P. solidif. -22° , D_4^{15} 1.6311, n_D^{20} 1.5018.

Este un medicament activ în diverse helmintiaze, în special în combaterea anchilostomiazii, ca și a fasciolozei intestinale. De asemenea, în combaterea altor maladii, produse tot de unele nematode, ca *Trichiuris trichiura* (tricocefaloza), *Trichinella spiralis* (trichineloză), *Enterobius vermicularis* (oxiurază) și chiar de unele cestode, ca *Diphyllobothrium latum* (batriocefaloza), ca în teniazele produse de cele două specii de tenii, *T. solium* și *T. saginata*, de asemenea, în infestările cu *T. echinococcus* (hidratidoza) și *Hymenolepis nana* (himenolepidoză). Tetracloretena este eficientă chiar și în alte parazitoze.

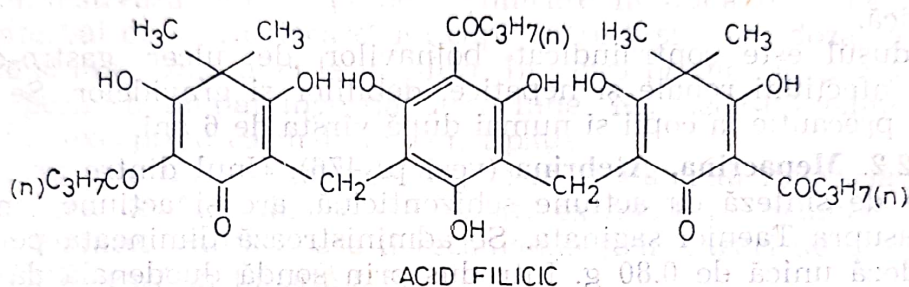
Se administrează pe stomacul gol, în funcție de vîrstă, de la 0,5 ml la 3 ml. Astfel, de la 3—5 ani, 0,5 ml, de la 6—7 ani, 0,8 ml, de la 8—10 ani, 1—1,5 ml, de la 11—15 ani, 1,5—2 ml, de la 16—20 ani, 2—2,5 ml, de la 21—50 ani, 3 ml, peste 50 ani, 2,5 ml [19].

2.7.1.19. Suramina, Germanina, Moranyl, Bayer 205, Fournau 309. Acest medicament, cu acțiune dublă, antihelmintică și antitripanozomială a fost descris în amănunt la capitolul 2.4.4.

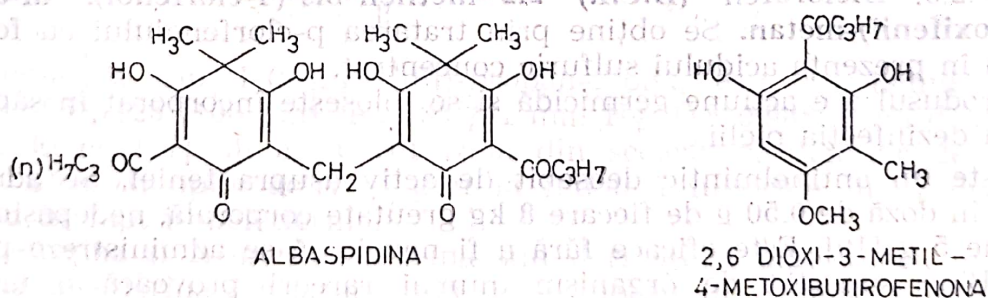
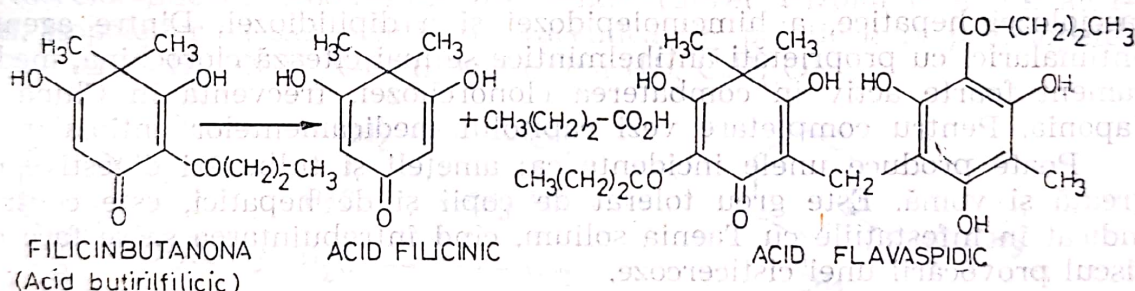
2.7.2. COMPUȘI ACTIVI ASUPRA CESTODELOR

2.7.2.1. **Extractul de Filix-mas.** Se folosește extractul eterat (oleo-rezina) obținut din rizomul de *Dryopteris filix mas* (ferigă) (fam. Polypodiaceae); este verzui, semi-fluid și are gust acru. Conține o serie de produși, derivați ai floroglucinei, dintre care au putut fi izolați: acidul filicic, filicinbutanona, acidul filicinic, acidul flavaspidic, albaspidina, aspidinol etc.

Dintre toți acești constituenți, acidul filicic este considerat a fi principiul activ al oleorezinei de ferigă.



Acidul filicic se descompune în mediu alcalin, în prima fază în filicinbutanona, care mai departe hidrolizează în acid filicinic și acid butiric.



Extractul de Filix mas este deosebit de activ asupra *Taeniei saginata* și *T. solium*, având acțiune paralizantă asupra altor cestode cum sînt *Diphyllobotrium latum* (botriocefaloza), *Dipylidium caninum* (dipilidoza), precum și asupra unor trematode ca *Fasciola hepatica* (fascioloza hepatică) și *Opisthorchis felinus*. Se administrează în capsule, în doze de 5–6 g pentru bărbați și 4–5 g pentru femei, dimineata pe nemîncate,

în fracțiuni de câte 500 mg la intervale de 5—10 minute. În seara precedentă și la 1—2 ore după medicament se administrează un purgativ salin. Tratamentul se poate repeta numai după șase luni.

Introducerea directă prin sondă intraduodenală a unei suspensii de extract într-o infuzie de sena dă în general rezultate bune.

În mod normal, produsul este puțin resorbit în tubul digestiv, dar prezența alcoolului și a grăsimilor ușurează absorbția sa și circulația enterohepatică, mărindu-i toxicitatea; de aceea, se va evita administrarea unui purgativ uleios.

În caz de resorbție anormală, mare, au putut fi observate: iritarea tractului gastro-duodenal, ceea ce produce greață, vomă și diaree; tulburări ale sistemului nervos central cu traumatisme și convulsii, depresiune miocardică.

Produsul este contraindicat bolnavilor de ulcer gastro-duodenal, celor cu afecțiuni renale și hepatice, debilor și gravidelor. Se folosește cu mare precauție la copii și numai după vârsta de 6 ani.

2.7.2.2. Mepacrina, Atebrina (vezi p. 476). Unul dintre primele antimalarice de sinteză cu acțiune schizontică, are și acțiune tenifugă, în special asupra *Taeniei saginata*. Se administrează dimineata pe stomacul gol, în doză unică de 0,80 g. Introdus prin sondă duodenală dă rezultate mai bune. În seara precedentă, precum și după administrare, se recomandă un purgativ salin.

Mepacrina se mai întrebuințează în combaterea strongiloidozei, a fasciolozei hepatice, a himemolepidozei și a dipilidiozei. Dintre agenții antimalarici cu proprietăți antihelmintice se mai citează clorochina, medicament foarte activ în combaterea clonorchozei, frecventă în China și Japonia. Pentru completare vezi capitolul medicamentelor antimalarice.

Poate produce unele incidente ca: amețeli și tulburări digestive cu greață și vomă. Este greu tolerat de copii și de hepatici, este contraindicat în infestațiile cu *Taenia solium*, când întrebuințarea sa se face cu riscul provocării unei cisticercoze.

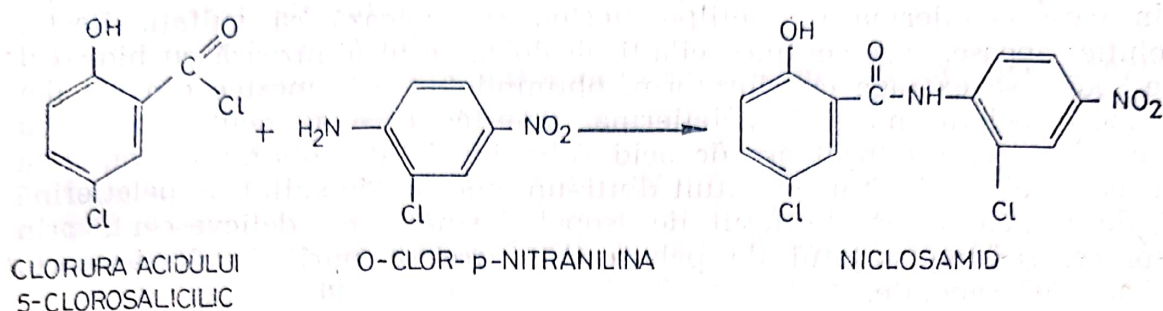
2.7.2.3. Diclorofen (D.C.I.) 2,2'-metilen-bis-(4-clorfenol), di-5-clor-2-hidroxifenil)-metan. Se obține prin tratarea p-clorfenolului cu formaldehidă în prezența acidului sulfuric concentrat.

Produsul are acțiune germicidă și se folosește încorporat în săpunuri pentru dezinfecția pielii.

Este un antihelmintic deosebit de activ asupra teniei. Se administrează în doză de 0,50 g de fiecare 8 kg greutate corporală, nedepășindu-se doza de 5 g [19]. Este eficace fără a fi nevoie să se administreze purgative. Bine suportat de organism, numai rareori provoacă o urticare pasageră, colici și diaree, care de altfel favorizează expulzarea parazitului. Totuși nu se administrează în afecțiuni hepatice, stări febrile, graviditate și maladii cardiovasculare.

2.7.2.4. Niclosamid (D.C.I.; D.R.) Yomesan, N-(2'-clor-4'-nitrofenil)-5-clorsalicilamida. Are puternică acțiune antihelmintică în special față de tenie, dar și în batriocefaloză, himenolepidază și dipilidioză. Este un compus alb-gălbui, pulverulent, fără gust și fără miros, insolubil în apă.

Se obține prin următoarea schemă de reacție:

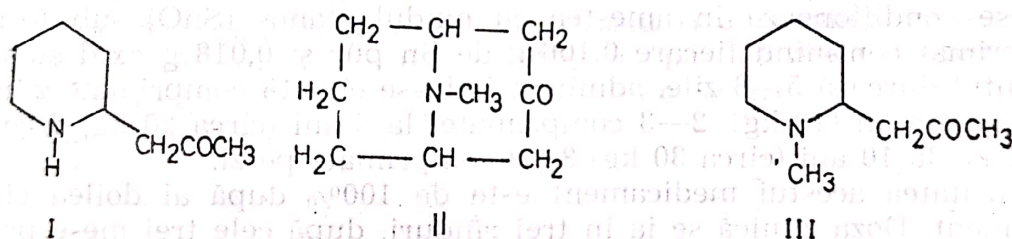


Se administrează dimineața pe nemâncate în două doze de câte un gram, la interval de o oră fiecare. La copii între 2 și 8 ani doza se reduce la jumătate și la cei mai mici la un sfert. În seara premergătoare administrării este permisă numai ingestia de lichide. Nu necesită administrare de purgative, exceptînd cazurile de constipație.

Compusul este bine tolerat de organism și nu irită mucoasa gastro-intestinală, ceea ce face din Yomesan un excelent medicament pentru combaterea teniazei, calitate care îl recomandă și în cazuri de graviditate.

Se condiționează în tablete a 0,5 g.

2.7.2.5. Peletierina (I), $C_8H_{15}ON$. Este un alcaloid obținut de C. Tanret [26] din scoarțele rădăcinilor de rodiu (*Punica granatum*, din familia Mirtaceelor); de fapt, odată cu peletierina, Tanret a izolat încă trei alcaloizi, isopeletierina sau peletierina racemică ($\pm$ peletierina), pseudopeletierina (II) $C_9H_{15}ON$ și N-metilpeletierina (III), $C_9H_{17}ON$



Peletierina sau 1-(2-piperidil)-propan-2-ona, este un lichid oleos, P.f.b. = 195° , $125^\circ/100$ mm Hg, $106^\circ/21$ mm Hg, D^{20}_4 0,988, fiind dextrogir Hess și Eiche [27] nu au putut izola din scoarța rădăcinilor de rodiu nici un alcaloid optic activ și pun la îndoială lucrările lui Tanret, ei separînd de fapt isopeletierina.

Peletierina și N-metilpeletierina sînt derivați ai piperidinei, în timp ce pseudopeletierina are o moleculă ce se apropie de tropină, fiind considerată ca un omolog ciclic al tropinonei, derivat dintr-un ciclooctan, denumit și N-metilgranatan.

Peletierina se extrage din scoarța rădăcinilor de rodiu prin tehnica clasică de obținere a alcaloizilor: materialul vegetal, convenabil mărunțit, se alcalinizează cu lapte de var și apoi se extrage cu apă. Soluția apoasă a alcaloizilor se epuizează cu cloroform, iar din soluția cloroformică se extrag cu o soluție diluată de acid sulfuric, din care, după alcalinizare

cu carbonat acid de sodiu, alcaloizii trec din nou în cloroform, solvent din care peletierina și metilpeletierina se izolează ca sulfați. Restul soluției apoase, care conține ceilalți alcaloizi, se alcalinizează cu hidroxid de sodiu, se extrage cu cloroform, obținându-se un amestec din cei doi izomeri: peletierina și isopeletierina, amestec care se neutralizează cu o cantitate corespunzătoare de acid sulfuric. Soluția obținută, evaporată la sec, lasă un reziduu constituit dintr-un amestec de sulfat de peletierină și de isopeletierină. Sulfatul de isopeletierină fiind delicvescent, prin esorare, rămâne sulfatul de peletierină, care se purifică ulterior prin cristalizări repetate.

De fapt pentru combaterea teniazelor se întrebuințează amestecul celor doi izomeri, amestec care produce paralizia teniei; fiind foarte repede și ușor absorbit de organism, poate produce fenomene de intoleranță, ca amețeli și grețuri, fapt pentru care se recomandă administrarea concomitentă a unei cantități de tanin, tanatul de alcaloizi format, mai puțin solubil și mai puțin toxic, cu o absorbție mult mai lentă, împiedică apariția fenomenelor secundare. De aceea, în țările cu climat mediteranean, unde arborele *Punica granatum* crește în mod natural, în tratamentul teniazelor se recomandă cu succes decoctul de coajă de rădăcini de rodiu [19].

La noi în țară combaterea teniazei cu alcaloizi din *Punica granatum* este practic necunoscută.

Sulfatul de peletierină se administrează la adulți în doză nu mai mare de 0,20—0,30 g, iar la copii în jurul dozei de 0,10 g.

2.7.2.6. Staniul. Este cunoscut de mult timp ca tenicid și în mod practic se condiționează în amestec cu oxidul stanos (SnO) sub formă de comprimat conținând fiecare 0,106 g de Sn pur și 0,018 g oxid stanos, tratamentul durează 5—6 zile, administrându-se câte 18 comprimate zilnic. Copiilor de un an (10 kg) 2—3 comprimate; la 6 ani (circa 20 kg) 6 comprimate, iar la 10 ani (circa 30 kg) 8—9 comprimate pe zi.

Eficacitatea acestui medicament este de 100% după al doilea ciclu de tratament. Doza zilnică se ia în trei rînduri, după cele trei mese principale, nefiind necesară administrarea de purgativ.

2.7.2.7. Triferment, Trizim. Este un amestec de fermenți, constituit din tripsină, lipază și amilază. Tratamentul se bazează, foarte probabil, pe un proces de digerare a paraziților realizată în special de tripsină, proces similar cu acela al unor preparate proteolitice, de tip papaină, ficină, bromelină. Metoda a fost pentru prima oară aplicată în practică, cu rezultate mulțumitoare, de către V. Nitzulescu și colab. [28] în combaterea himenolepidozei, produsă de *Hymenolepis nana*. Pentru o eficacitate sporită a medicamentului se recomandă acidificarea mediului intestinal, asociind medicamentului un amestec de clorhidrat de acid glu-tamic, 500 mg, și pepsină 1%, 100 mg (Acidopeps).

Acest tratament a dus în mod regulat la amendarea tulburărilor digestive și, după două sau trei cicluri de tratament, la reducerea numărului de ouă și la o creștere evidentă a numărului celor degradate.

În unele cazuri s-a obținut negativarea definitivă a scaunelor, iar proporția celor sterilizați prin această metodă, nu este inferioară celeia obținută prin alte metode.

2.7.2.8. Medicamente antihelmintice provenite din medicina populară.

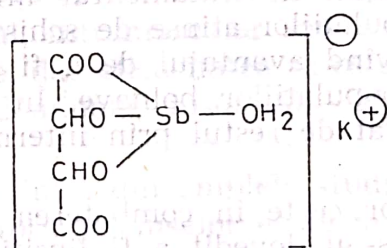
Așa cum s-a constatat ulterior, alături de medicamentele de sinteză atât în combaterea helminților, cât și în alte domenii, arsenalul terapeutic face apel și la medicamentele de origine vegetală, cum sînt în cazul de față, extractul eterat de ferigă și peletierina; printre aceste medicamente menționăm și două forme farmaceutice ale unor produse vegetale, inspirate din medicina populară, care au găsit, în combaterea helminților, o aplicare destul de importantă chiar în clinici.

Este vorba de tratamentul teniazei, botriocefalozei și a himenolepidozei, bazat pe administrarea decoctului din semințele decorticate de Cucurbita pepo (dovleac), cu o eficacitate de 30—40%, tratament cu totul netoxic, bine tolerat și deci posibil de a fi repetat, fără nici un fel de pericol [19].

Pentru combaterea himenolepidozei, se recomandă infuzia din partea aeriană (Herba) a plantei Hypericum perforatum (sunătoare), prin administrarea, dimineata, înainte de micul dejun, a unui ceai concentrat, o infuzie 15%. Este un medicament adjuvant și util, dat pacientului în intervalul dintre ciclurile de tratament cu alte medicamente [19].

2.7.3 COMPUȘI CU ACȚIUNE ASUPRA TREMATODELOR

2.7.3.1. Emetic, tartratul de potasiu și antimoniu. Pulveră cristalină, inodoră, eflorescentă, solubilă 1/14 în apă. Nu are o structură bine stabilită; i se atribuie o serie de formule dintre care cea mai probabilă este următoarea:



Se obține prin încălzirea tartratului acid de potasiu cu oxid de antimoniu (Sb_2O_3) și apă.

Este primul derivat de antimoniu folosit ca antihelmintic activ atât în schistosomiază, trichineloză, filarioză cât și în cazul unor parazitoze exotice determinate de protozoare, cum sînt, în special, trepanozomiaza și leishmanioza. Se administrează pe cale intravenoasă sub formă de soluție 5%, începînd cu doza de 0,03 g, fără a depăși 0,09 g, doza totală fiind de 1,5 g.

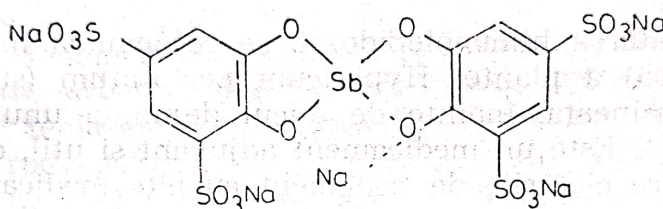
Produsul este un vomitiv energic, în doze de 0,03—0,05 g, și un expectorant (0,005 g). Are și acțiune purgativă, în doze de 0,05—0,10 g, luat cu o mare cantitate de apă (1 litru).

Este foarte toxic și dă frecvent accidente: tulburări cardiace cu modificări ale electrocardiografei, tulburări gastrointestinale grave și decese subite inexplicabile.

2.7.3.2. Stibofenul, Fuadin. Sarea de sodiu a acidului antimoniu-bispirocatechin-2,4-disulfonic, este mai puțin toxic decât emeticul, dar și mai puțin activ. Compus cristalin, ușor solubil în apă, insolubil în alcool și eter. Soluția apoasă neutră este inițial incoloră, dar cu timpul se colorează în galben. Acidularea soluției incolore previne colorarea ei.

Conține 15,6—16% stibiu trivalent.

Se obține prin tratarea sării de sodiu a acidului pirocatechin-3,5-disulfonic cu un exces de oxid de stibiu în soluție alcalină.



Se administrează în doze progresive, de la 0,10 g la 0,30 g în schistosomiază, în opistorchoză, în trichineoză, în onchocercoză și leishmanioză, determinată de unele protozoare din Africa, Asia, America centrală și de sud, cum ar fi *Leishmania donovani* și *L. brasiliensis*.

Deși derivații organometalici ai antimonului sînt în realitate mai numeroși, unii dintre ei fiind întrebuințați în combaterea unor boli din țările calde, provocate de protozoare (tripanosomiază și leishmanioză), cei mai curenți întrebuințați în tratamentul infestării cu helminți, în special în vindecarea populațiilor atinse de schistosomiază, sînt emeticul și stibofenul; emeticul avînd avantajul de a fi mult mai accesibil tratamentului în masă al populațiilor bolnave. În molecula ambelor produse, antimoniu este legat de restul prin intermediul atomilor de oxigen.

Cu toate calitățile lor certe în combaterea schistosomiazelor, derivații organo-antimoniali s-au dovedit a fi lipsiți de o constanță acceptabilă în clinică, conducînd uneori la eșecuri, astfel încît, s-a simțit nevoia să fie înlocuiți cu derivați activi nemetalici.

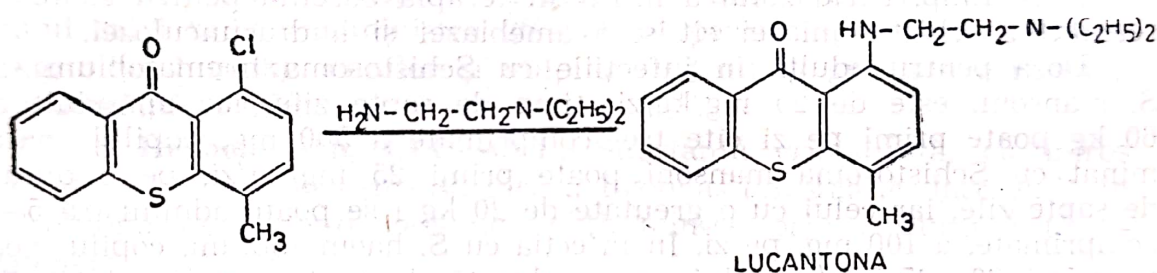
Derivații organometalici trivalenți ai antimonului, mai activi și mai toxici decît cei pentavalenți, se pot combina cu grupările sulfhidril, prezente în unele enzime, tulburînd activitatea lor normală; toxicitatea asupra celulelor vii se datorează tocmai acestei combinații. Astfel, experiența arată că acești derivați sînt inhibitori mai puternici ai enzimelor cu grupări sulfhidril, cum sînt succiniloxidaza, piruviloxidaza, decît derivații de antimoniu pentavalent. În plus, s-a observat că deri-

vații mai sus-citați intervin în faza de glicoliză a hidraților de carbon ai parazitului, împiedicând transformarea anaerobă normală, a 6-fosfatului de D-fructofuranoză (esterul lui Neuberg) în 1,6-difosfatul de D-fructofuranoză (esterul lui Harden și Young), și apoi a acestuia în acid lactic în cazul unei activități normale a parazitului. Această reacție constituie sursa de energie a schistosomilor, necesară pentru desăvârșirea diverselor lor reacții biochimice vitale, deci, derivații trivalenți de antimoniu inhibă enzima respectivă specifică, fosfoructochinaza [23], [24].

În concluzie experiențele au demonstrat cu certitudine că inhibiția selectivă a fosfofructochinazei, prezentă în schistosomi, explică activitatea chimioterapică a derivaților trivalenți de antimoniu în combaterea schistosomiazăi.

2.7.3.3. Lucantona (D.C.L.), 1-dietilaminocetil-amino-4-metiltioxantona, folosită sub formă de clorhidrat, a cărei denumire comercială este Miracil D; acesta este un compus galben, cristalin, P.t. = 195—196°, ușor solubil în apă, formează soluții neutre, colorate în roșu, este mai greu solubil în alcool.

Se obține prin condensarea dietiletilendiaminei asimetrice cu 1-clor-4-metiltioxantona:



Este activ asupra speciilor de *Schistosoma haematobium* și *S. mansoni*, mai puțin activ asupra speciei *S. japonicum*.

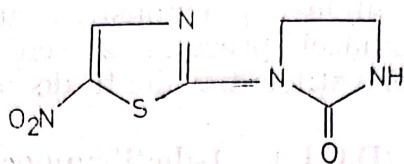
Se administrează oral, intramuscular sau intravenos, 10—20 mg pe kg/corp, timp de zece zile, dar eficacitatea sa este inconstantă și poate da incidente ca: dureri abdominale, insomnii, cefalee și depresii nervoase.

Este interesant de reținut, din amplele studii întreprinse asupra lucantonei și în special asupra produselor ei de metabolism, faptul că metabolitul său, hicantona [20], în care, în locul radicalului metil din lucantonă apare gruparea oxidată hidroximetil (CH_2OH), este mult mai activă, decât medicamentul propriu-zis, asupra hamsterului infectat experimental cu *S. mansoni*. În schimb, șoarecele infectat cu același parazit este mult mai puțin protejat de hicantonă decât de lucantonă. Metabolitul s-a dovedit a fi extrem de activ față de maimuța din genul *Cebus* [21] infectată experimental cu *S. mansoni*, ca și în cazurile de schistosomiază umană [2]2, tratate în clinică.

Lucantona colorează pielea și urina în galben.

2.7.3.4. Niridazol, Ambilhar, CIBA 32644-Ba, 5-[nitrotiazolil-(2)]-2-oxo-tetrahidroimidazol. Este un produs relativ recent [25], și, împreună cu lucantona, constituie rezultatul eforturilor cercetărilor de a înlocui derivații organometalici ai antimoniului cu compuși nemetalici.

Se obține prin condensarea 2-amino-5-nitrotiazolului cu β -cloretil-isocianatul, când rezultă, ca intermediar, [5-nitrotiazolil (2)]-3- β -clor-etilureea; acesta, în prezența unei baze, se ciclizează, formînd niridazolul [25], care cristalizează din dimetilformamidă, P.t. = 260—262°.



Din primele încercări farmacodinamice experimentale, efectuate pe șoarece și șobolanul de casă, infectați cu *Schistosoma mansoni* și tratați, pe cale bucală, timp de zece zile cu doze de 100 mg/kg și 50 mg/kg în 24 de ore, s-au obținut rezultate excelente, în sensul că, după tratamentul de mai sus, animalele de experiență nu mai conțineau nici un vierme viu [25].

Între timp, Niridazolul a intrat în terapia curentă pentru combaterea atât a schistosomiazelor cât și a amebiazelor și a dracunculozelor.

Doza pentru adulți, în infecțiile cu *Schistosoma haematobium* sau *S. mansoni*, este de 25 mg/kg/zi, timp de șapte zile, iar un adult de 60 kg poate primi pe zi cîte trei comprimate a 500 mg; copilul contaminat cu *Schistosoma mansoni* poate primi 25 mg/kg/zi, pe o durată de șapte zile, iar celui cu o greutate de 20 kg i se poate administra 5—7 comprimate, a 100 mg, pe zi. În infecția cu *S. haematobium*, copilul poate primi 30—35 mg/kg zilnic, pe o durată de tratament de cinci zile. În cazul infecției cu *S. japonicum* posologia, atât la adulți cât și la copii, este de 20—25 mg/kg zilnic, timp de cinci zile.

Tratamentul se poate repeta, în caz de nevoie după patru la șase luni. Pot apare fenomene secundare care interesează tractul digestiv, fenomene caracterizate prin inapetență, vărsături, tulburări spastice intestinale. De asemenea, pot apare dureri de cap și tulburări ale sistemului nervos, evidențiate printr-o excitabilitate exagerată, angoasă, confuzie mintală, mergînd pînă la apariția halucinațiilor și a convulsiilor, fenomene care obligă la încetarea tratamentului. Este util a se menționa că administrarea de fenobarbital (100—500 mg/zi), în cursul tratamentului cu Niridazol, mărește toleranța acestui produs.

În orice caz, se consideră astăzi că Niridazolul, cu toate reacțiile secundare pe care le poate produce, constituie medicamentul de elecție în tratamentul schistosomiazelor.

Se condiționează în comprimate de 500 mg pentru adulți și a 100 mg, pentru copii.

2.7.3.5. Tetracolorura de carbon, tetracolormetan, CCl_4 . Este un lichid incolor, neinflamabil, mai greu ca apa, cu miros caracteristic, P.f. = 76°, 7, P. solidif = -23°, D_{25}^{25} 1,5890, n_D^{20} 1,4607, lichid nemiscibil cu apă.

obținut prin clorurarea sulfurii de carbon în prezența unor mici cantități de pentaclorură de antimoniu.

Tetraclorura de carbon este stabilă la aer, la lumină, și față de diferiți agenți chimici, printre care și clorul, este un foarte bun solvent al uleiurilor, grăsimilor, lacurilor, rezinelor, uleiurilor esențiale din flori și semințe; fiind neinflamabil servește în industria fabricării extincatoarelor.

Tetraclorura de carbon este un foarte bun antihelmintic în combaterea fasciolozei sau distomatozei hepatice și a clonorchozei, în tratarea animalelor bolnave de distomatoză, mai ales a căpătat largi întrebuințări în distomatoza oilor. De asemenea, în ascaridoza și strongiloidoza cailor și a altor animale domestice.

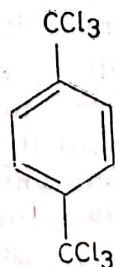
Fiind un medicament toxic prin inhalarea vaporilor, prin administrarea orală sau prin absorbție prin piele, se va administra cu precauție, deoarece cantități mai mari decât dozele obișnuite pot conduce la un sfârșit letal. Tulburările datorate toxicității secundare acute se caracterizează prin grețuri, vărsături, diaree, dureri de cap și, în cazuri mai grave, leziuni renale și hepatice. În cazurile de intoxicație cronică se constată leziuni ale ficatului și rinichilor, ca și tulburări vizuale.

Dozele administrate depind de greutatea animalului respectiv; astfel unui cal i se vor administra 25—50 ml pentru o greutate de circa 500 kg, oilor 1 ml/kg, cîinilor și vulpilor, 0,3 ml/kg greutate corporală, puilor de găină, 4 ml/kg.

2.7.3.6. Hexacloretan, $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CCl}_3$. Substanță cristalizată, cu miros camforat, sublimînd cu ușurință fără a fuziona, P.f. $185^\circ,8$, insolubilă în apă, solubilă în solvenții organici, obținîndu-se prin clorurarea tetracloretenei.

Antihelmintic cu întrebuințări similare tetraclorurei de carbon, cu bune rezultate în parazitozele ficatului ale diverselor animale, vite mari, oi. Animalelor mai mari li se administrează 10 g de medicament pentru 45—50 kg greutate corporală, iar oilor și caprelor, 15—30 g.

2.7.3.7. Hexaclorparaxilol, 1,4-bis(triclorometil) benzen. Este un medicament, ca și tetraclorura de carbon și hexacloretanul, întrebuințat în



medicina veterinară, mai ales în combaterea fasciolozei hepatice și a clonorchozei, produsă de *Clonorchis sinensis*. A fost studiat intens de cercetătorii chinezi și japonezi [32], [33].

BIBLIOGRAFIE

1. Wedekind E., Ber., 1908, 41, 359; Lieb. An., 1913, 397, 246; Ber., 1914, 47, 2483; 1915, 48, 891.
2. Wedekind E., Tettweiler K., Ber., 1913, 64, 387 și 1796.
3. Clemo G.R., Haworth R.D., Walton E., J. Chem. Soc., 1929, 2368; *ibid.*, 1930, 1110.
4. Clemo G.R., Harworth R.D., J. Chem. Soc., 1930, 2579.
5. Ruzicka L., Echenberger E., Helv. Chim. Acta, 1930, 13, 1117.
6. Ruzicka L., Steiner S., Helv. Chim. Acta, 1934, 17, 614.
7. Wedekind E., Engel R., J. Prakt. Chem., 1934, 193, 115.
8. Janot M.M., Mouton, R., B.S.P., 1930, 37, 337.
9. Cutts J., Pharm. J. and Pharm., 1932, 128, 262.
10. Fernandez O., Socias L., J.P.C., 1932, 16, 49.
11. Janot M.M., Estève Ch., B.S.P., 1933, 40, 280.
12. Janot M.M., Mouton M., B.S.P., 1936, 43, 708.
13. Wallach D.F.H., Lieb., Ann., 1912, 392, 59.
14. Tienpont D., Vanparijs O.F.J., Raeymaekers A.H.M., Vandenberk J., Demogn P.J.A., Alleweijn F.T.N., Marsboom, R.P.H., Niemergeers C.J.E., Shellekens J.H.L., Tanssen P.A.J., Nature, (London), 1966, 209, 1084.
15. Nitzulescu V., Simionescu Olga., Lucian Otilia., Corijescu Veronica, Raport nepublicat, 1970.
16. Dohme A.R.L., Cox E.H., Miller E., J. Am. Chem. Soc., 1926, 48, 1688.
17. Klarmann E.G., J. Am. Chem. Soc., 1926, 48, 2358.
18. Royer A., Can. Med. Assoc., 1956, 74, 297, in Burger, A., loc. cit. vol. 1, p. 595.
19. Nitzulescu V., Gherman I., Feldio-reanu T., Parazitologie clinică, Editura Medicală, București, 1964.
20. Rosi D., Peruzzotti G., Denis E.W., Barberian D.A., Freele H., Archer S., Nature (London), 1965, 208, 1005, în Burger A., loc. cit. vol. I, p. 588.
21. Pellegrino J., Katz N., Scherrer J.F., J. Parasitol., 1967, 53, 55, in Burger A., Medicinal Chemistry, Willey-Interscience, 1970, p. 568, N.Y., 1970.
22. Katz N., Pellegrino J., Ferreira M.T., Oliveira C.A., Dias C.B., Am. J. Trop. Med. Hyg., 1968, 17, 743, in Burger A., loc. cit. p. 588.
23. Bueding, E., Fischer, J., Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 1197, in Burger, A., loc. cit. vol. I, p. 621.
24. Bueding E., in Drugs, Parasite and Hostes, Goodwin L.G., Nimmo-Smith R.H., ed. Little, Bown, Boston, 1962, in Burger A., loc. cit., vol. I, p. 621.
25. Lambert C.R., Wilhelm M., Striebel H., Kradolfer F., Schmidt P., Experientia, 1964, 20, (8), 452.
26. Tanret C., Bull. loc. Chim. Fr., 1878, 23 (3), 466; C.R., 1878, 86, 1270; 1880, 90, 696, in Lebeau P., Courtois G., Traité de Pharmacie Chimique, Ed. Masson, 1938, vol. II, Fasc. II, p. 1359.
27. Hess R., Eichel H.J., J.P.C., 1918, 18, 345.
28. Nitzulescu V., Gherman I., Feldio-reanu Tr., Pediatria, 1963, 271, în Parazitologia clinică de aceiași autori, Ed. Medicală, București, 1964, p. 172—173.

29. Schwyzer R., Sieber P., Nature (London), 1963, 199, 172, in Burger A., loc. cit., vol. II, p. 863.
30. Schwyzer R., Sieber P., Helv. Chim. Acta, 1966, 49, in Burger A., loc. cit., vol. II, p. 862.
31. Fournneau E., Tréfouel J., Valée J., C.R., 1924, 178, 675; Ann. Inst. Pasteur, 1924, 38, 81.
32. Chung H.L., Hsu C.P., T'Sao W.C., K'O H.Y., Kuo C.H., Hsu H.C., Li H.H., Chang S., Chang N.Y., Y'Uan C.T., Chang Y.C., Chinese Med. J., 1965, 84, 232; Trop. Dis. Bull., 1966, 63, 430; Liu J. și colab., Chinese Med. J., 1965, 84, 8, in Burger A., loc. cit., vol. I.
33. Yokogawa M., Koyama H., Yoshimura H., Tsai C.S., J. Chiba Med. Soc., 1965, 41, 265; Trop. Dis. Bull., 1966, 63, 300; Yokogawa M., Tsuji M., Araki K., Nomato T., Matsumoto M., Koyama M., Yoshida R., Fukuchi S., Hiratsuka A., Kitamura M., Japan, J. Parasitol., 1965, 14, 526; Trop. Dis. Bull., 1966, 63, 1114, in Burger A., loc. cit., vol. I., p. 590.

2.8. MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ

Spre deosebire de succesele înregistrate de chimioterapie în combaterea bolilor provocate de protozoare, microbi, helminți, ciuperci inferioare etc., terapia infecțiilor provocate de virusuri se găsește abia la începuturile ei, datorită unor particularități ale acestor agenți infecțioși.

Virusurile sînt entități submicroscopice, aceluare, infectante nucleoproteidice, posedînd un singur tip de acid nucleic, incapabile de creștere și diviziune, dar care se multiplică în interiorul celulelor invadate, prin materialul genetic viral.

Dimensiunile virusurilor sînt cuprinse între 10—450 mμ, iar greutatea lor moleculară are valori între $0,4 \cdot 10^{-6}$ — $11 \cdot 10^{-9}$ g. Dimensiunile atît de reduse fac ca studiul lor să fie posibil numai cu ajutorul microscopului electronic.

Din punct de vedere chimic, toate virusurile sînt de natură nucleoproteică, rezultînd din cuplarea unei proteine cu acidul nucleic.

O particulă virală este constituită practic din două părți:

a) O parte externă, de natură proteică, la care se pot asocia lipide sau polizaharide, care formează un înveliș protector, denumit capsidă (alcătuit din fragmente proteice, distincte, numite capsomere). Capsida protejează acizii nucleici față de acțiunea diferitelor nucleaze din țesuturile organismului gazdă, determină structura cristalină specifică fiecărui virus și este responsabilă de activitatea antigenică a virusului.

b) O parte internă, constituită dintr-un singur tip de acid nucleic, care poate fi acidul ribonucleic (A.R.N.) sau acidul desoxiribonucleic (A.D.N.). Acidul nucleic este suportul puterii infectante a virusului și al caracterelor sale genetice, pe care acesta le introduce în celulele atacate,

modificându-le metabolismul normal, orientînd toate căile lor metabolice în sensul reproducerii și multiplicării (replicării) virusului.

În stare extracelulară, virusurile sînt lipsite de activitate respiratorie, de funcțiuni metabolice sau reproductive, deosebindu-se de alți agenți patogeni, care pot fi cultivați pe medii sintetice. Elementul esențial al virusului îl constituie acidul nucleic, care pătrunde în interiorul celulei gazdă numai cu ajutorul capsidei. Aceasta se fixează prin legături de natură chimică de membrana celulară și rămîne în afara celulei.

Ciclul biologic al virusurilor are trei faze distincte:

a) Faza latentă, ce se manifestă în afara celulei și în care are loc atașarea virusurilor la celula gazdă. Atașarea sau fixarea, inițial reversibilă, după un timp determinat devine ireversibilă, învelișul proteic al virusului aducînd modificări în permeabilitatea membranei celulare ceea ce face posibilă pătrunderea în celulă a acidului nucleic viral.

b) Faza de „provirus“, care are loc în interiorul celulei gazdă și în care componentele celulare nu sînt aparent modificate, dar se pregătesc, după o perioadă de repaus, în vederea sintezelor enzimelor necesare formării acidului nucleic viral.

c) Faza vegetativă finală, în care virusul a transmis celulei gazdă toate informațiile genetice, determinînd toate mecanismele și căile metabolice ale acesteia, în scopul reproducerii și multiplicării virusului și difuzării particulelor virale infectante, rezultate ca urmare a lizei celulei; aceste particule sînt capabile să înceapă un nou ciclu biologic.

Virusurile formează un regn aparte, regnul Vira, cu cca 400 membri cunoscuți și sînt clasificate provizoriu în două clase, în funcție de acidul nucleic pe care îl posedă:

ribovirusuri, ce conțin A.R.N;

desoxiribovirusuri, ce conțin A.D.N.

Principalele virusuri patogene în special pentru om sînt grupate după anumite criterii comune.

1. Ribovirusuri.

Nanivirusuri sau *Picornavirusuri* (enterovirusuri), virusurile mici, cu dimensiuni cuprinse între 10—25 mμ, sînt paraziți ai vertebratelor și cuprind: virusurile poliomielitice, virusurile ECHO, ce produc, la om, manifestări bronhice, ca traheobronșite etc., iar la animale, diferite forme de enterite și Cocksackie (produc paralizii, meningite aseptice, stări febrile), rhinovirusurile (coriza), virusul febrei aftoase etc. Rhinovirusurile sînt considerate ca o subgrupă a Picornavirusurilor, determinînd răceala comună la om.

Arbovirusuri, virusuri relativ mici, sferice, inframicrobiene, de 25—80 mμ, transmise de artropodele hematofage (țînțari și căpuși), reprezentate de virusurile encefalitice (encefalomielita ecvină, encefalita rusă și japoneză), virusul amaril (febra galbenă) etc.

Denumirea de Arbovirusuri sau Arbovirusuri provine de la expresia „Arthropod — borne viruses”, ce indică, așa cum s-a menționat, faptul că ciclul de transmitere la vertebrate implică prezența obligatorie a unui artropod hematofag.

Myxovirusuri, virusuri relativ mari, de 80—200 mμ, cu afinitate pentru mucine, ca: virusurile influenței A.B și C (gripele), parainfluenței (paragripele), virusul oreionului (parotiditei), virusul rujeolei, pestei aviare etc.

Virusul rabiei (turbării).

2. *Dezoxiribovirusuri*.

Papovavirusuri, virusuri mici, 30—50 mμ, ce determină tumori la mamifere ca: virusul papilomului la iepure, polyomei la șoarece, virusul vacuolizant la maimuță și virusul verucei (negi) la om.

Adenovirusuri, cu dimensiunile între 70—90 mμ, cuprinzând virusurile APC (adeno-pharyngo-conjunctivale) ce determină la om afecțiuni febrile ale căilor respiratorii superioare, pneumonii, conjunctivite etc.

Nitavirusuri, virusuri relativ mari, 120—160 mμ, parazite la mamifere și păsări, virusurile herpetice la om, maimuță, virusul pseudorabiei, stomatitei vesiculare etc.

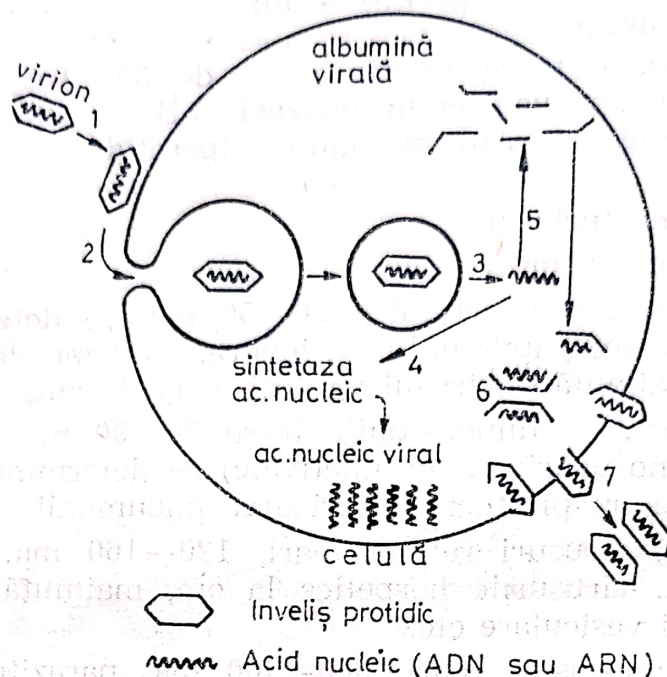
Poxvirusuri, virusuri mari, 300—400 mμ, parazite la mamifere și păsări, determinând leziuni cutanate tipice (poxuri). Cuprind: virusul variolei (vărsatul negru, small pox), vaccinei (variola vacilor, cowpox), varicelei și virusul zonatos (zona zoster).

Virusurile hepatice A și B, agenții hepatitei infecțioase epidemice și respectiv ai hepatitei prin ser omolog (hepatita de seringă).

Un grup aparte de virusuri, ce se încadrează în această clasificare, îl formează *pararickettsiile* sau grupul *psittacozeilimfogramulomatozei*, ce cuprinde virusuri cu dimensiuni de 250—450 mμ, numite, din această cauză, și virusuri mari, care se apropie, în ceea ce privește înmulțirea și căile metabolice, de rickettsii, făcând astfel legătura între virusurile adevărate și bacterii. Din acest grup fac parte virusurile: psittacozei, ornitozei, limfogramulomatozei inghinale, trahomei și virusurile conjunctivale.

Ca și în cazul antibioticelor, dezvoltarea inițială a chimioterapiei virusurilor s-a sprijinit în special pe relația virus-celulă, urmărind prepararea unor substanțe care să atace virusul, dar să respecte celula gazdă. De asemenea s-a urmărit cunoașterea stadiilor de dezvoltare și multiplicare virală, dar, în perioada primelor încercări, nu s-a dat importanța cuvenită diferențelor existente între procesul metabolic al celulei normale și al celei contaminate. Aceste diferențe — rezultat al deosebirilor structurale ale componentilor celulei normale și a celulei infectate, și exprimat prin apariția unor enzime și catene metabolice noi — au fost puse în evidență prin studii de biologie moleculară, care au servit la controlul activității diferitelor substanțe cu proprietăți de inhibare a creșterii și multiplicării virusurilor. Noile cercetări au permis stabi-

lirea bazelor de dezvoltare ale infecțiilor virale după următoarea figură [11].



și în ordinea următoare:

1. Adsorbția virusului este primul pas al contaminării și rezidă în „fixarea” virusului pe membrana celulară. În cazul în care acest fenomen nu este posibil, din cauza intervenției unui agent antiviral, se realizează inactivarea acidului nucleic viral sau al proteinei virale, ceea ce face imposibilă fixarea virusului pe membrana celulei gazdă. Fenomenul are loc odată cu modificarea receptorilor proteici ai acestora din urmă în scopul de a împiedica în mod definitiv absorbția virusului pe membrana celulei gazdă.

2. Pătrunderea virusului în celula normală.

3. Producerea acidului nucleic viral în urma activității sintezei (polimerazei) acidului nucleic viral. Dacă se creează condiții neprielnice multiplicării virusului, urmează dezintegrarea acestuia prin modificări induse în structura acidului nucleic viral sau al proteinei virale, cu ajutorul unui antagonist metabolic, tulburând astfel transmiterea informațiilor genetice. Această concepție metabolit-antagonist este întâlnită și în terapia anticanceră.

4. În continuare, se realizează sinteza albuminei structurale a virusului sau dacă acest fapt nu poate avea loc, atunci, prin opoziție, împiedicarea formării ei.

5. Formarea particulelor virale prin reunirea acidului nucleic viral și albumina virusului, dacă există condiții favorabile pentru aceasta.

6. Eliberarea particulelor virale sub formă de virioni sau eventual blocarea difuzării lor din celula gazdă la alte celule normale.

Particulele virale, puse în libertate, vor ataca alte celule normale după aceeași schemă și ordine de evoluție fie prin contact direct de la

celulă la celulă, fie din singe. Pentru a reveni la chimioterapia virusurilor, obiectul principal al acestui capitol, se poate afirma că pînă la o dată relativ recentă mijloacele cunoscute de combatere a infecțiilor virale, devenite din ce în ce mai frecvente, erau relativ reduse, însă rezultatele din ultima vreme arată un progres simțitor, permițînd cele mai îndreptățite speranțe.

Dificultățile întîlnite în calea unei chimioterapii antivirale moderne și eficiente erau de ordin diferit. În primul rînd, pînă nu demult, nu se cunoșteau cu precizie proprietățile generale ale virusurilor, multiplicarea lor, modul amănunțit de atac al celulei normale, natura conexiunii virus-celulă, modul de degradare a acesteia din urmă etc., toate caractere foarte importante și esențiale, care, binecunoscute, ar fi permis mai devreme anticiparea locului și perioadei din evoluția virusului, în care s-ar fi putut interveni cu succes, cu ajutorul unui agent antiviral, putînd astfel inhiba și jugula dezvoltarea virusului, oprind infecția virală. În plus, dificultăților de mai sus, li s-au adăugat și faptul că semnele clinice ale unei infecții virale apăreau destul de tîrziu, atunci cînd procesul infecțios era destul de avansat. Cu toate aceste piedici, în ultimii zece-doisprezece ani, s-au făcut progrese remarcabile în lupta contra infecțiilor virale.

Adîncirea cunoașterii tipurilor de virusuri, a morfologiei și a ciclului lor biologic, prezintă o importanță deosebită pentru cercetările privind obținerea de medicamente active în terapia bolilor virale.

Primele încercări privind terapia unor infecții virale au fost efectuate la scurtă vreme după introducerea sulfamidelor în terapeutică. S-a constatat că unele sulfamide, printre care sulfamerazina, sulfadiazina și sulfametoxipiridazina, sînt active față de pararicketii (virusurile mari) și în special asupra virusului trahomei. Deoarece efectul acestor sulfamide este anulat de acidul paraaminobenzoic și acidul pteroilglutamic, se presupune că mecanismul lor de acțiune asupra virusurilor este similar aceluia prin care acționează asupra bacteriilor.

Descoperirea antibioticelor a determinat o nouă etapă în terapia bolilor virale, deși aplicarea lor este limitată ca spectru de acțiune asupra pararicketsiilor, responsabile de provocarea unor maladii grave. S-a dovedit util, dintre antibiotice, cloramfenicolul, care este activ în psittacoză și în unele pneumonii atipice. Cele mai eficace sînt însă antibioticele din grupul tetraciclinelor; astfel clortetraciclina se întrebuintează în tratamentul limfogranulomatozei inghinale, iar tetraciclina în psittacoză, ornitoză și maladia „ghearelor de pisică”.

Eficacitatea sulfamidelor și antibioticelor asupra virusurilor mari se datorește prezenței în structura acestor virusuri a unui echipament enzimatic cu căi metabolice ce pot fi inhibitate selectiv, ca și în cazul terapiei infecțiilor microbiene.

Posibilitatea tratamentului bolilor virale, dovedită prin eficacitatea sulfamidelor și a unor antibiotice, a impulsionat cercetările privind descoperirea și a altor compuși activi. Au fost încercate în acest scop medicamentele cu acțiune antibacteriană și un mare număr de alți compuși cu structuri foarte diferite, deși în număr relativ redus pînă în prezent,

unele medicamente active față de virusuri, cu certă valoare terapeutică și care au intrat în practica medicală.

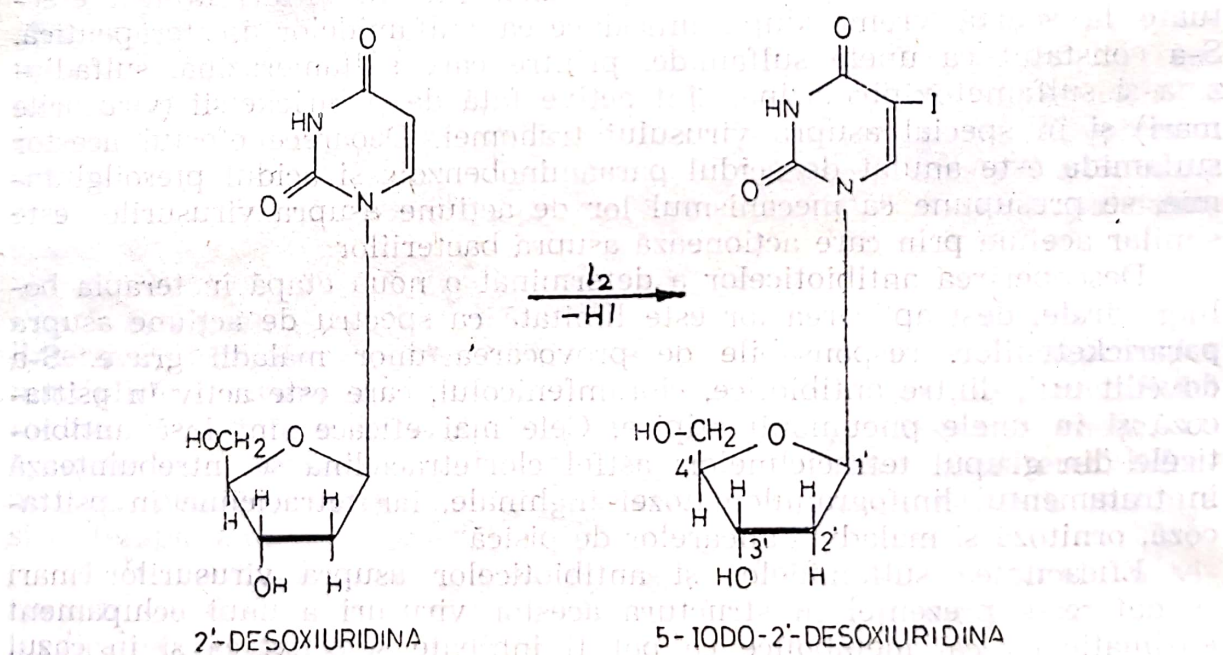
Aceste rezultate au fost posibile și datorită stabilirii unor metode biologice mai operative și mai exacte de determinare a activității antivirale a produșilor încercați (introducerea culturilor de celule, a embrionilor de pui de găină etc.) metode ce permit trierea in vitro a unui mare număr de substanțe, înainte de a fi experimentate pe animale.

Medicamentele cu acțiune antivirală puternică, fac parte din diferite clase de compuși: derivați halogenați ai pirimidinei (uracil etc.), aminoacizi nenaturali, derivați ai tiosemicarbazidei, derivați ai glioxalului, derivați ai biguanidului, derivați ai adamantanului etc.

2.8.1. MEDICAMENTE ANTIVIRALE MAI IMPORTANTE

2.8.1.1. Idoxuridina (D.C.I.), Idu, Idur, 5-iodo-2-dezoxiuridină. Pulvere constituită din cristale aciculare, albe, cu P.t. = 160.°C, cu descompunere și apariția de vapori de iod. Solubilă 1:500 în apă, 1:400 în alcool etilic, insolubilă în eter și cloroform. O soluție apoasă 0,1% are pH-ul aproximativ 6.

Idoxuridina se obține prin iodurarea, în mediu acid sau alcalin, a 2'-desoxiuridinei:



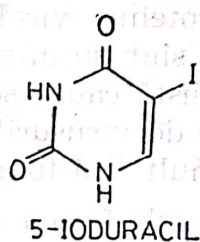
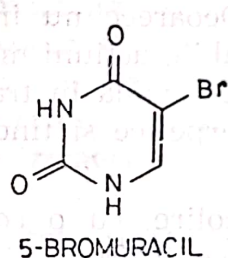
Sintetizată în anul 1959 [1], inițial s-a preconizat a fi folosită în tratamentul neoplasmelor; datorită însă unei mari toxicități s-a renunțat la folosirea ei ca citostatic. Ulterior s-a dovedit a fi un medicament de valoare în tratamentul diferitelor afecțiuni produse de virusurile herpetice la om.

Idoxuridina inhibă formarea ADN viral prin substituția timidinei din ADN normal. Se întrebuințează în tratamentul cheratitelor herpetice simple, de dată recentă, a corneei, asociată cu antibiotice și cicloplegice. Tratamentul nu poate depăși 21 de zile, deoarece poate fi inhibată sinteza ADN și în cornee, provocându-se astfel leziuni grave. Se poate utiliza în herpesul cutanat simplu și în zona zoster. Idoxuridina nu este activă profilactic.

Se aplică topic sub formă de colire apoase 0,1%, o picătură pe zi și la fiecare două ore noaptea, sau ca unguent 0,25%; fiind relativ instabilă în aceste forme farmaceutice, se recomandă folosirea preparatelor recente sau conservate la rece și în absența luminii.

Idoxuridina are o toxicitate marcată și se recomandă a fi folosită cu prudență, putând să dea naștere la efecte secundare ca: înțepături, prurit, edeme, fotofobie etc. Este contraindicată în ulcerările profunde sau perforații ale corneei.

S-a preconizat introducerea în terapeutică și a analogilor halogenați ai 2'-dezoxiuridinei cu fluor și brom. Deși sînt activi, 5-fluor-2'-dezoxiuridina (FDU) prezintă însă o acțiune teratogenă, iar 5-brom-2'-dezoxiuridina (EDU) provoacă ruperi cromosomiale la mamifere, proprietăți ce îi fac impropriei introducerii în terapeutică. Recent s-a constatat că 5-bromuracilul și 5-ioduracilul micșorează multiplicarea virusurilor



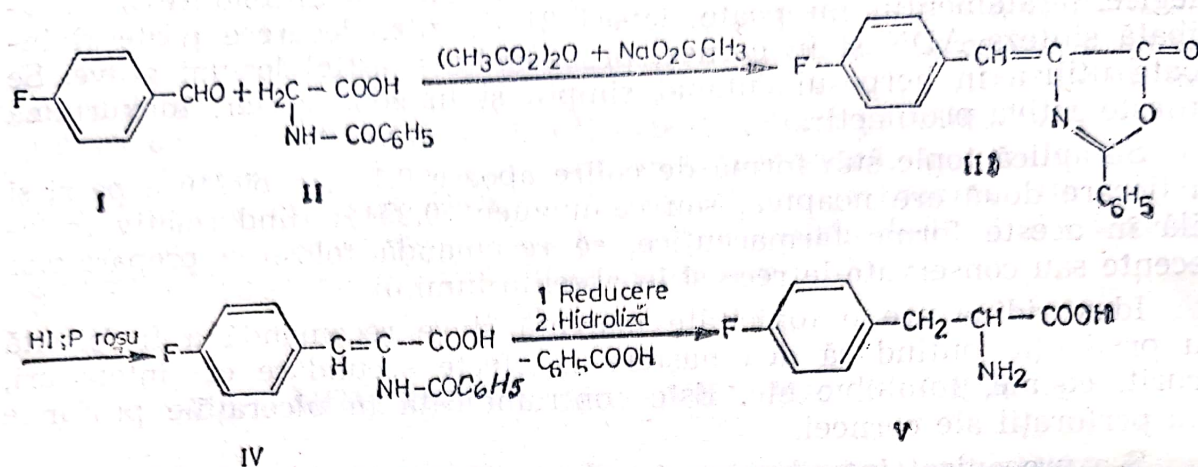
hepatice; au însă o activitate mult mai redusă decît a idoxuridinei.

2.8.1.2. ($\pm$)-p-Fluorfenilalanina, ($\pm$)-3-(p-fluorfenil) alanina, acid ($\pm$)-2-amino-3-(p-fluorfenil) propionic. Cristale albe (foițe) ce irizează lumina, P.t. = 263—264°C, puțin solubile în apă, solubile în soluții diluate de acizi și baze.

Sintetizată încă din anul 1932, în cursul unor cercetări ce urmăreau obținerea unor compuși dotați cu acțiune tireostatică, abia recent s-a dovedit că p-fluorfenilalanina posedă o remarcabilă acțiune antivirală [2], [3].

p-Fluorfenilalanina racemică, aminoacid nenatural, se obține printr-o metodă generală de sinteză a α -aminoacizilor (reacția E. Erlenmayer, T. Plöchl) [4], [5], folosind condensarea aldehydelor cu acidul hipuric și reducerea produsului rezultat. Astfel, prin condensarea p-fluorbenzaldehydei (I) cu acid hipuric (II) în prezența anhidridei acetice și a acetatului de sodiu anhidru, se obține o azolactonă substituită (III), 2-fenil-4-(p-fluorbenziliden)-5-oxazolona; la tratarea acesteia cu acid iod-

hidric și fosfor roșu, are loc deschiderea hidrolitică a ciclului lactonic cu formare de acid α -benzoilamino-p-fluorcinamic (IV). Reducerea acestuia și eliminarea hidrolitică de acid benzoic, conduce în final la p-fluorfenilalanina (V).



tuia și eliminarea hidrolitică de acid benzoic, conduce în final la p-fluorfenilalanina (V).

Introdusă în anul 1961 în tratamentul herpesului corneean, p-fluorfenilalanina acționează ca virustatic pe baza proprietăților de antimetabolit, înlocuind fenilalanina din combinațiile sale, perturbând astfel funcția și formarea proteinei virale. Deoarece nu intervine în metabolismul acizilor nucleici, sînt puțin probabile acțiuni mutagene ale p-fluorfenilalaninei și din această cauză se recomandă în tratamentul cheratitelor corneene provocate de virusurile herpetice și tinde să înlocuiască iodoxuridina, care este mult mai toxică.

Se întrebuintează sub formă de colire, cu o concentrație de 0,1% substanță activă, și în unguente oftalmice, 0,25%.

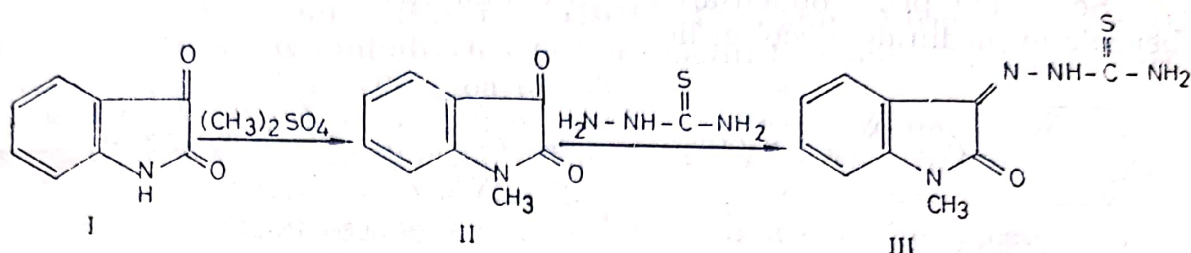
2.8.1.3. Metisazona, (D.C.I.), Marboran, N-metilizatin-3-tiosemicarbazonă. Pulvere foarte fină constituită din microcristale aciculare, pufoase, de culoare galben portocalie, P.t. = 245°, insolubile în apă, solubile 4% în acetonă, foarte puțin solubile în cloroform și alcool.

Acțiunea antivirală a unor aldehidtiosemicarbazone a fost pusă în evidență în urmă cu aproape două decenii; ceva mai tîrziu se constată că p-acetilaminobenzaldehidtiosemicarbazona, un tuberculostatic din această grupă, posedă acțiune antivirală.

Studii sistematice au demonstrat că tiosemicarbazonele unor derivați carbonilici heterociclici sînt active în diverse viroze. Foarte activă s-a dovedit izatin- β -tiosemicarbazona și în special N-metilizatin- β -tiosemicarbazona, care este de 2—3 ori mai activă decît derivatul nemetilat.

N-metilizatin- β -tiosemicarbazona III se obține prin condensarea N-metilizatinei (II) cu tiosemicarbazida, în mediu alcoolic. N-metiliza-

tina necesară se obține prin metilarea izatinei (I) cu sulfat de dimetil în mediu slab alcalin.



Metisazona se întrebuințează în profilaxia variolei și acționează prin prevenirea replicării virusului. Se pretează la administrarea în masă pentru prevenirea epidemiilor de variolă și pentru a conferi o protecție imediată persoanelor suspectate de a face boala. Metisazona dă rezultate mai bune decât gamaglobulina. Vaccinarea antivariolică este însă măsura profilactică cea mai bună, oferind o imunitate pe termen foarte lung.

Este primul medicament antivirotic preparat pe scară largă industrială, dar pentru a se obține rezultate bune în prevenirea variolei, medicamentul trebuie administrat în faza de incubație a bolii, atunci când vaccinarea nu se recomandă.

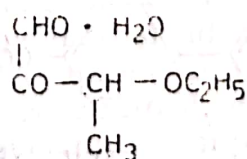
Activitatea antivirotică este legată de starea de dispersie a metisazonei; cu cât pulvarea este mai fin divizată, cu atât este mai activă. Creșterea cristalelor, care are loc prin conservarea îndelungată a medicamentului, poate reduce complet acțiunea acestuia. De asemenea, sub influența luminii se izomerizează și se inactivează, de aceea se conservă ferit de lumină.

Deși are o toxicitate relativ scăzută, metisazona poate provoca grețuri, vomă, retenție de lichide, fenomene a căror intensitate poate fi redusă dacă produsul se administrează după-mese. Nu se administrează persoanelor cu afecțiuni renale și hepatice.

N-Metilizatin- β -tiosemicarbazona se administrează sub formă de capsule a 1,5 g (3 g pe zi) sau suspensie în sirop 10—20%.

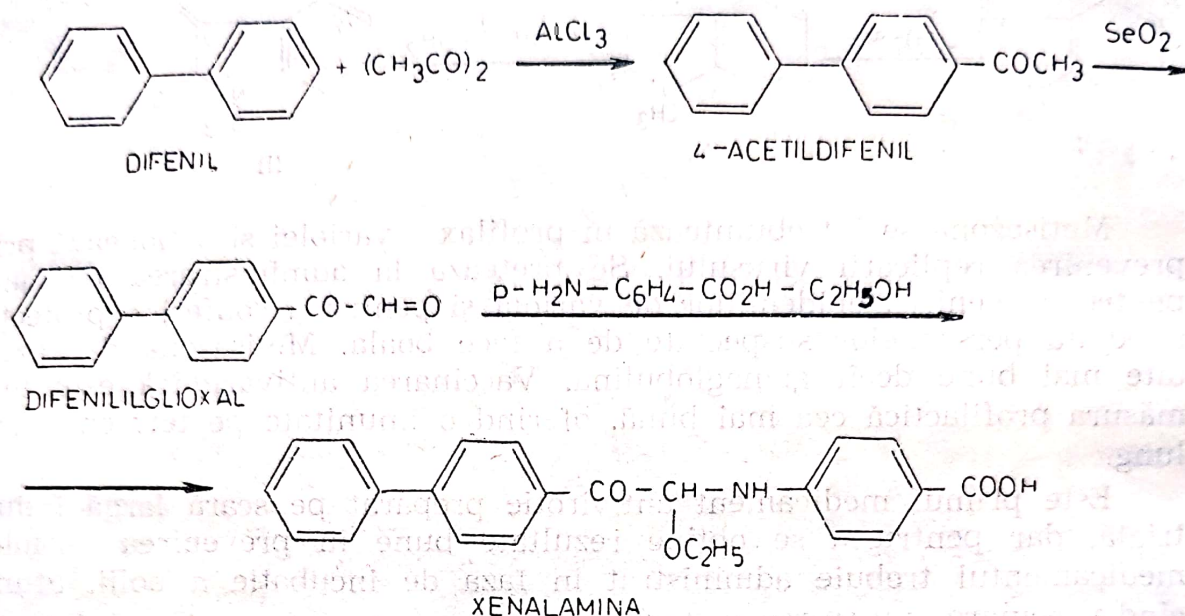
2.8.1.4. Acid xenozoic (D.C.I.). Xenalamina, acid p-(α -etoxi p-fenil-fenacilamină) benzoic. Cristale albe, P.t. = 192° (desc.), foarte puțin solubile în apă și alcool etilic, solubile în hidroxizi diluați.

Cunoscând activitatea antivirală deosebită a cetoaldehidelor, demonstrată experimental pe ouă embrionate [7], a compușilor dicarbonilici, în general a ketoxalului sau hidrat de 3-etoxi-2-exobutirilaldehidă, prin



modificări aduse moleculei s-a ajuns la xenilamină, cel mai activ compus din această serie [6].

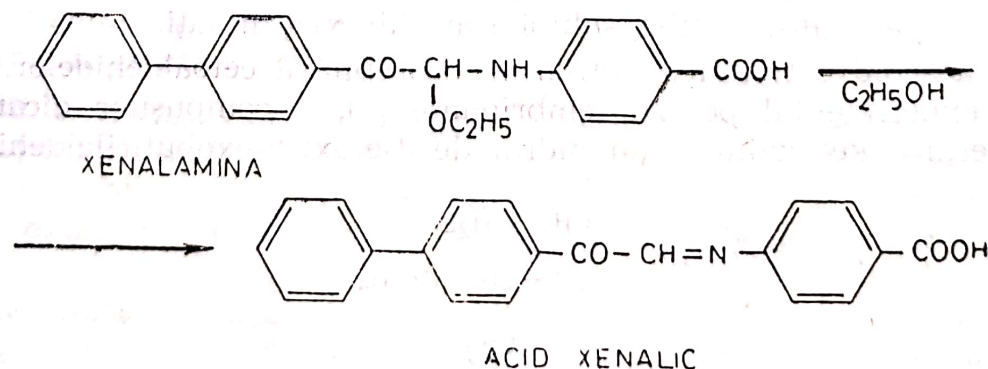
Se obține prin condensarea 4-difenilglioalului cu acidul p-amino-benzoic în mediu de alcool etilic.



4-Difenililglioalul necesar acestei sinteze se obține prin oxidarea cu bioxid de seleniu p-fenil-acetofenonei, 4-acetildiphenilului, care poate fi obținută la rîndul ei, printr-o reacție Friedel-Crafts, din difenil cu anhidridă acetică, reacție catalizată de clorura de aluminiu anhidră.

Acidul xenazoic se folosește în scop profilactic în timpul epidemiilor de gripă, reducînd evoluția gripei și gravitatea simptomelor. În aceste situații se administrează 1,5—2 g pe zi, timp de 7—10 zile. Este de asemenea activ și asupra altor viroze, fiind indicat și în tratamentul herpesului labial, zonei zoster etc. Lipsită practic de toxicitate, xenalamina nu are contraindicații și poate fi administrată timp îndelungat fără pericole.

Prin încălzire în vid, xenalamina pierde o moleculă de alcool etilic, trecînd în acidul xenalic sau acidul p-(4-difenilglioalidenamino) ben-



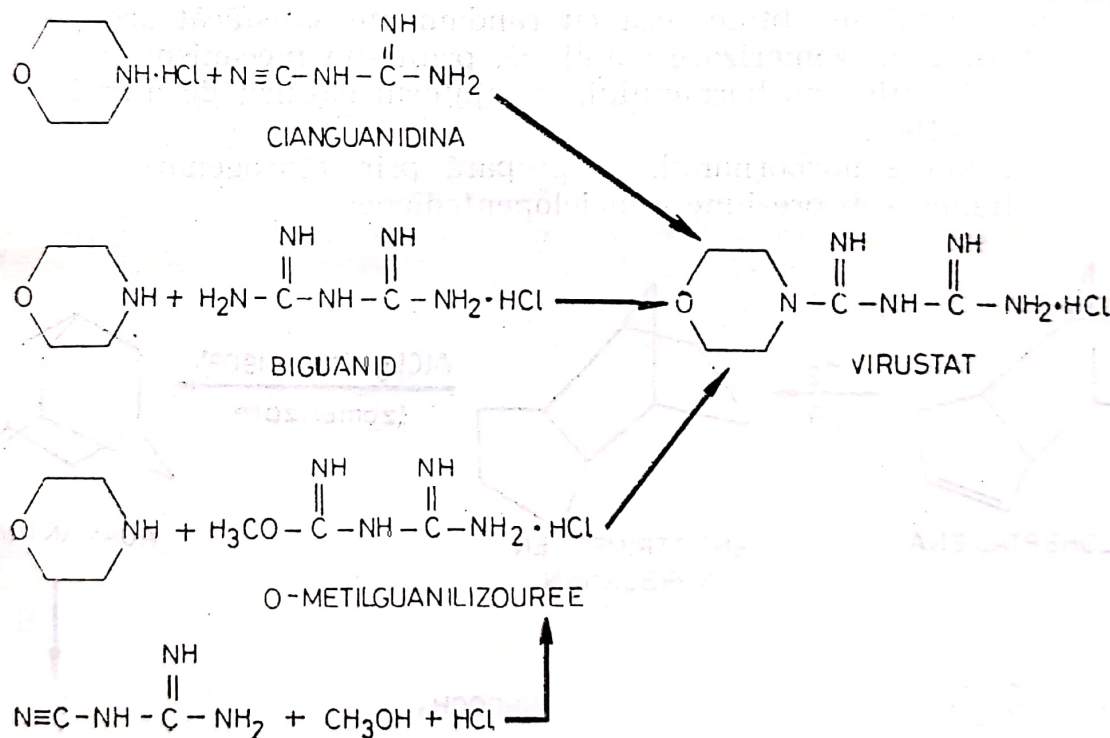
zoic, produs ce posedă o activitate virustatică, comparabilă cu a xenalaminei. Activ este și 4-difenilglioaxalul, produs cheie în sinteza xenalaminei și a unei game întregi de derivați înrudiți.

2.8.1.5. Moroxidina, (D.C.I.), ABOB, Flumidin, Virugon, Virustat, clorhidrat de N¹, N¹-anhidro-bis (α -hidroxietil)-biguanid. Substanță albă, cristalină, P.t. = 204—206°, foarte solubilă în apă.

Moroxidina face parte dintre primele medicamente introduse cu succes în chimioterapia antivirală, avînd o activitate specifică în acest domeniu, fiind inactiv asupra bacteriilor.

Sinteza virustatului se poate realiza prin următoarele metode:

- a) condensarea clorhidratului de morfolină cu cianguanidina (dicandiamida) la 170—180°;
- b) condensarea morfolinei cu clorhidratul de biguanid, la 180—190°.
- c) condensarea morfolinei, în mediu apos, la temperatura ordinară, cu clorhidratul de o-metilguanilizooree, care se obține din cianguanidină cu acid clorhidric gazos în mediu de alcool metilic.



Virustatul nu modifică tensiunea arterială, nu influențează activitatea sistemului nervos central și posedă acțiune hipoglicemiantă ca N¹, N¹-dimetilbiguanidul (meguan, glucofage) cu care este înrudit structural. Are o toxicitate acută și cronică foarte redusă și o toleranță foarte bună.

Acțiunea antivirală principală a acestui compus se manifestă asupra virusurilor gripale, paragripale și adenovirusurilor și se folosește în profilaxia și tratamentul afecțiunilor provocate de aceste virusuri ca: stări febrile acute ale căilor respiratorii, gripă (guturai), laringofaringite etc., reducînd evoluția și severitatea simptomelor în proporție de 30—

90%. Eficacitatea medicamentului depinde de precocitatea administrării lui; tratamentul trebuie să fie prelungit și asociat cu analgetice — antitermice și antibiotice pentru prevenirea unor eventuale complicații.

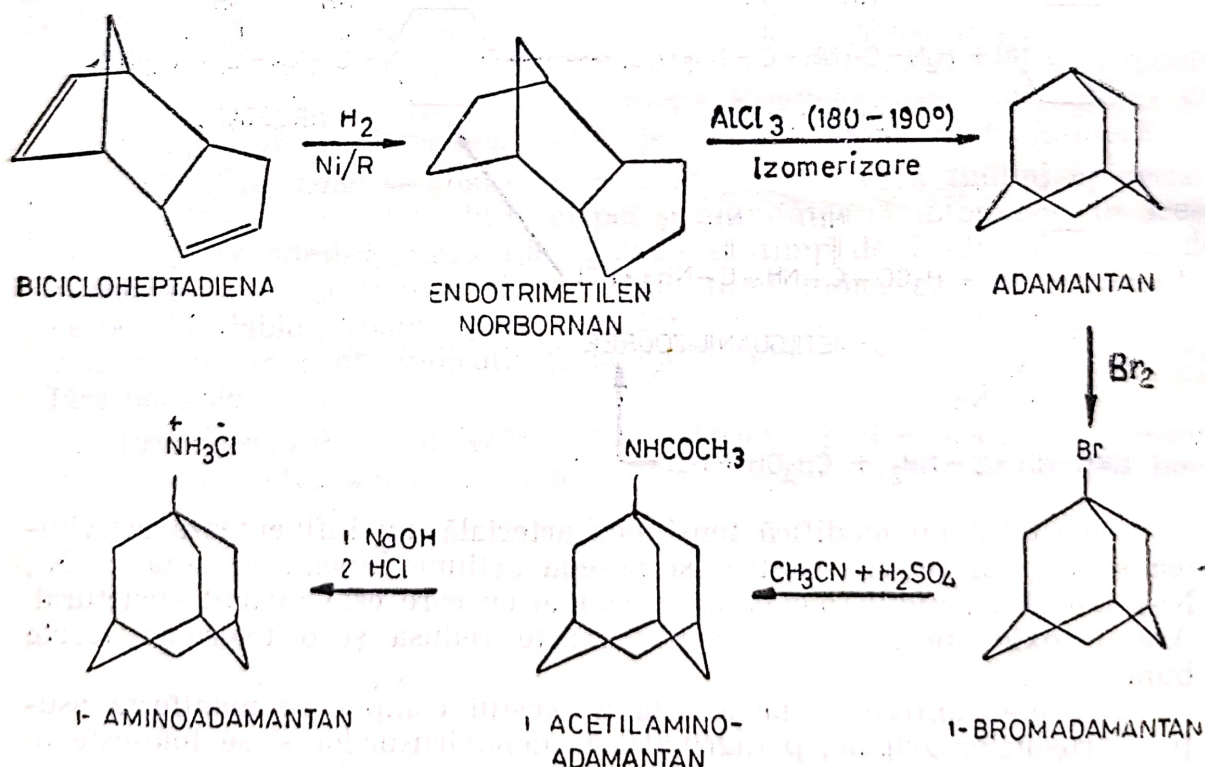
Activitatea antivirală a virustatului se datorește modificărilor induse în structura proteinei virale și a receptorilor proteici ai membranei celulei-gazdă, împiedicându-se astfel fixarea și intrarea virusului în celulă.

Produsul este condiționat sub formă de comprimate a 100 mg. În scop profilactic, se administrează 2—3 comprimate pe zi, fracționate în trei doze. Virustatul se recomandă și în zona zoster, herpes cu diferite localizări, aftoaze, varicelă, oreion, rujeolă, cheratoconjunctivite etc.

2.8.1.6. Amantadina (clorhidrat) (D.C.I.), Symetrel, 1-adamantanamina, 1-aminoadamantan, clorhidrat de 1-aminoadamantan. Cristale incolore cu P.t. peste 360° , foarte solubile în apă, baza este de asemenea cristalizată, P.t. = $160-190^{\circ}$.

1-Aminoadamantanul se obține din adamantan, o hidrocarbură tricyclică simetrică, saturată, cu miros de camfor, P.t. = 268° , greu de izolat. Adamantanul se obține însă cu randamente satisfăcătoare pe lângă alți compuși, prin izomerizare catalitică, printr-un mecanism carbocationic a endotrimetilen-norbornanului, cu ajutorul clorurii de aluminiu anhidră la $180-190^{\circ}$.

Endotrimetilen-norbornanul, se prepară prin hidrogenarea catalitică cu nichel Raney sub presiune a biciclopentadienei.



Prin bromurare, adamantanul trece în 1-bromadamantan, care prin acțiunea acetonitrilului, în mediu de acid sulfuric concentrat (reacția

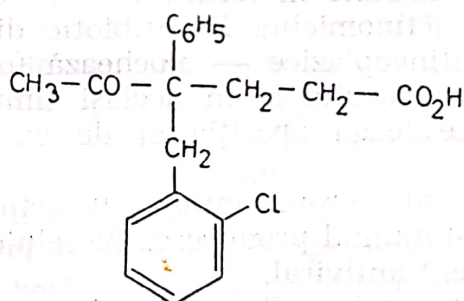
J.J. Setter), este transformat în 1-acetilaminoadamantan. Îndepărtarea grupei acetyl se realizează prin hidroliză cu hidroxid de sodiu în mediu de etilenglicol, iar 1-aminoadamantanul se izolează și se transformă în clorhidrat.

Amantadina posedă o acțiune specifică asupra virusurilor parainfluenzaei Sendai și a fost introdusă cu succes în terapie la sfârșitul anului 1966. Acest compus este indicat atât în profilaxia gripei, cât și în tratamentul stărilor gripale incipiente sau instalate. Este activ chiar la administrare după 72 de ore de la infecție, reducând evoluția și severitatea bolii și ameliorând starea generală a bolnavilor. Importanța practică a acestui medicament constă în activitatea sa, în toate fazele infecțiilor gripale. Eficacitatea este maximă la administrarea profilactică, în comparație cu mijloacele imunoprofilactice (vaccin antigripal) a căror acțiune protectoare se instalează abia după 8—15 zile de la vaccinare.

Aminoadamantanul diminuează sau inhibă pătrunderea virusului în celula gazdă și este mai activ administrat pe cale orală decât parenteral. Are o toxicitate foarte redusă și se elimină pe cale renală, modificat, în proporție de 80%.

Clorhidratul de 1-aminoadamantan se întrebuințează sub formă de capsule a 100 mg produs activ (300—400 mg/zi) sau ca sirop 1%, comercializat sub numele de Symetrel.

Este interesant a fi menționată o sare a 1-aminoadamantanului cu caproclorona. Caproclorona este acidul 4-(o-clorbenzil)-5-oxo-4-fenilcaproic [9] înzestrat cu o puternică activitate față de virusul ce determină



experimental influența A, protejind șoarecele inoculat cu acest virus.

Sarea semnalată, rezultă din combinația a două substanțe cu acțiune antivirală; este un compus interesant cu o activitate mai completă asupra unei game largi de infecții virotice, acțiunea fiecărui component fiind mai limitată.

În cursul cercetărilor fenomenului de interferență virală (împiedicarea multiplicării unui virus pătruns într-o celulă infectată anterior cu un alt tip de virus, numit virus interferent) a fost făcută o importantă descoperire (Isaacs și Lindenman, 1957) [8] prin punerea în evidență a unei substanțe denumită interferona, ce provoacă acest fenomen și care este elaborată de celula infectată sub influența acidului nucleic al virusului interferent.

2.8.1.7. Interferona. Este o proteină solubilă în apă, cu greutate moleculară de aproximativ 25.000, stabilă în limite mari de pH, cu proprietăți antivirale și care conferă celulelor proprietatea de a împiedica multiplicarea nu numai a virusului, care a indus formarea lui, ci și a altor tipuri de virusuri. Datorită lipsei de toxicitate și slabei antigenități, interferona deschide perspective mari în terapia sau profilaxia infecțiilor virale umane și animale. Rezultatele încurajatoare s-au obținut numai prin tratarea infecțiilor locale cu virusul vaccinaei și al cherațitelor vaccinale la om. Aplicarea interferonei pe scară largă este în prezent limitată din cauza dificultăților tehnice de obținere în cantități mari, de purificare etc.

Deci interferona este o substanță produsă în mod spontan de celule, ca răspuns la infecția virală, și joacă un rol important în apărarea organismului în caz de apariție a infecției virale.

Interferona produsă este eficace față de toate virusurile, însă ea protejează de infecția virală, numai celulele speciilor în interiorul cărora s-a format.

În principiu, când un virus invadează o celulă, aceasta dă alarma, la care ADN-ul reacționează imediat, producând un fel de ARN special, mesager, care, la rîndul său, inițiază producerea unei noi proteine, interferona.

Înseamnă că apariția interferonei nu depinde direct de virus, depinde doar indirect, depinde direct de natura genetică a celulei, de rolul ADN-ului și ARN-ului — motiv pentru care interferona este specifică tipurilor de celule în care ea se formează.

O dovadă a celor afirmate în legătură cu natura genetică a celulei o constituie faptul că actinomicina D-antibiotic din *Streptomyces parvulus* cu proprietăți antineoplazice — blochează formarea de ARN fără a inhiba multiplicarea virusului și în același timp oprește producerea de interferonă, ceea ce leagă apariția ei de existența ARN-ului din celula infectată.

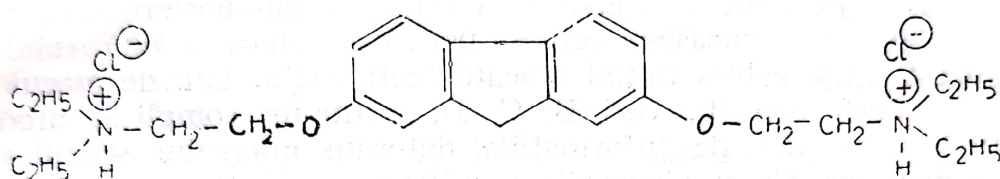
Cu toate acestea, interferona însăși nu acționează direct asupra virusului infectant, ea stimulînd producerea în celule a unei alte proteine, care este adevăratul agent antiviral.

Interferona se poate obține: fie artificial in vitro și apoi injectată pacientului, fie preparată de către organismul însuși, stimulat de inductori de interferonă, substanțe care facilitează sinteza interferonei în celulele organismului.

Mai trebuie reținut un fapt deosebit de important și anume: producerea interferonei, facilitată de către unele substanțe — inductori de interferonă — poate avea loc în toate celulele capabile să o sintetizeze în condiții fiziologice normale; dar aceasta reprezintă o stare potențială: celulele normale pot produce interferonă, dar nu o produc decît sub influența unor anumite substanțe denumite inductori. Deoarece mecanismul de producere al interferonei este potențial, el nu poate fi pus în funcțiune decît în prezența virusului în interiorul celulei.

Totuși acest mecanism general de producere poate fi pus în funcțiune, chiar și fără o infecție reală, prin prezența unor substanțe natu-

rale sau sintetice, capabile să inducă interferona „in vivo” cum ar fi: statolona*, produs de *Penicillium stoloniferum*, helenina**, produs de *Penicillium funiculosum* Thom, endotoxinele, produse de *Escherichia coli*, și anumiți polimeri de sinteză, în general de substanțe care au la bază acid nucleic spiralat bicatenar, capabile a fi izolate din fagi, microbi, fungi etc. Nici una din aceste substanțe inductoare naturale, nu a căpătat o aplicare practică în clinică, spre deosebire de cele de sinteză, mult mai bine cercetate și mai promițătoare. Se menționează, în special, clorhidratul de tiloron sau bis (2,7-oxidietilaminoetil)-fluorenil-9-ona, de largă întrebuințare terapeutică, administrat pe cale bucală



și a cărei activitate se manifestă prin inducția activă a interferonei, fapt ce a marcat un remarcabil progres în cercetările efectuate în acest domeniu [11]. Cercetarea privind descoperirea de substanțe susceptibile de a stimula producția de interferonă în celulele organismului este socotită a fi un promițător câmp de studii, plin de speranțe.

Interferona este la fel de activă, în afara virusurilor, și împotriva unor agenți patogeni endocelulari (bacterii, protozoare de tip *plasmodium* etc). Astfel, de exemplu, deși protozoarele nu par a avea nimic comun cu virusurile, ele nu sînt capabile să infecteze celulele în prezența interferonei.

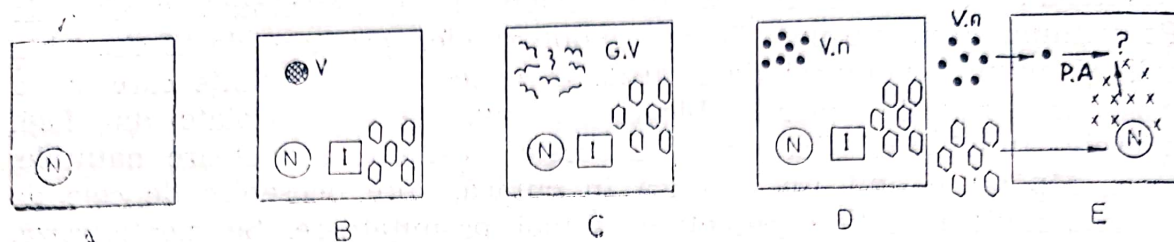
În ceea ce privește mecanismul de acțiune al interferonei, el este cu totul diferit de acela al unui anticorp; un anticorp se unește cu agentul de infecție și îl neutralizează. Acțiunea antivirală a interferonei este exercitată la nivel intracelular și pe măsură ce într-o celulă s-a produs interferona, aceasta părăsește celula infectată, intră în celulele vecine sănătoase și le dă semnalul necesar producerii proteinei antivirale, care se combină cu ribozomii, formațiuni ce iau parte activă la sinteza proteinelor, blocînd transmiterea informațiilor, care comandă formarea ARN-ului viral. În acest fel reproducerea virusului este oprită.

Astfel pentru a rezuma și prezenta limpede mecanismul de formare și de acțiune al interferonei, redăm mai jos stadiul atacului viral al unei celule și formarea, aproape concomitentă, a interferonei, proces

* Substanță înzestrată cu acțiune antivirală, polisaccharid polianionic macromolecular constituit din acid glucuronic, galactoză, galactozamină, glucoză, arabinoză, xiloză și ramnoză. Acțiunea sa antivirală este profilactică față de un număr important de infecții virotice.

** Ca și statolona, helenina are acțiune antivirală și este probabil o ribonucleoproteidă.

care se poate schematiza în felul următor:



virusul (V), pătruns în celula pe care a atacat-o (B), formează un material genetic nou (G.V.), sau genom viral, în (C). Acesta este înconjurat și protejat de proteine virale, în așa fel încât iau naștere virusuri noi (V.n.) în (D), care părăsesc celula, pentru a ataca o altă celulă (E). În tot acest timp, celula inițial atacată (A.B.), stimulată de atacul viral, formează interferonă (I), vezi B, C, D, printr-un complicat proces de biosinteză, comandat de informațiile datorate nucleului stimulat prin ARN-ul mesager. Ca și virusurile nou formate (V.n.), interferona părăsește celula și pătrunde în celula (E), deja atacată de virusurile nou formate, care nu se pot multiplica din cauza prezenței interferonei; aceasta formează o proteină antivirală (P.A.) în (E), ce se opune procesului de dezvoltare și multiplicare a fenomenului viral, proces care avortează, însemnat cu ?, în E [10].

2.8.2. VACCINURI VIRALE

Infecțiile virale umane aduc prejudicii mari sănătății populației prin creșterea morbidității și mortalității, iar cele animale provoacă pierderi considerabile de ordin economic. Numărul redus de medicamente eficiente de care dispune în prezent chimioterapia antivirală, impune, pe lângă ridicarea nivelului sanitaro-igienic al populației, folosirea unor mijloace profilactice biologice, care urmăresc producerea imunității față de virusurile patogene, folosindu-se în acest scop vaccinuri virale, seruri imune antivirale sau gamaglobulina.

Unele infecții virale (variola, rujeola etc.) induc o imunitate activă naturală, persistentă, care protejează bolnavul împotriva unei noi infecții. Ideea folosirii unor tulpini de virusuri cu patogenitate redusă natural, sau atenuate în laborator, pentru a induce o imunitate durabilă, fără a produce boala sau a provoca o infecție subclinică, aparține lui E. Jenner (1798), descoperitorul primei metode de vaccinare antivariolică la om cu virusul vaccinaei (virusul variolei vacilor), o variantă naturală stabilită a virusului variolei, și L. Pasteur (1884), care a elaborat bazele științifice ale vaccinării prin obținerea unui vaccin anti-răbic eficient.

Vaccinurile virale sînt de două feluri, în funcție de starea virusului din vaccin:

a) Vaccinuri cu virusuri inactivate (omorîte) prin metode fizice

(căldură, raze ultraviolete) sau agenți chimici (formol, fenol, β -propio-lactona). Prin aceste procedee se alterează ireversibil acidul nucleic viral, anulându-se astfel capacitatea de multiplicare a virusului, dar se păstrează pe cât posibil intactă capsida, deci și proprietățile antigenice. Acest tip de vaccinuri (antirabic, antiencefalic, antipoliomielitic Salk, antigripal etc.) se obține de obicei cu virusuri foarte patogene și se administrează parenteral. Imunitatea conferită este relativ scurtă, dar se poate menține prin vaccinări periodice (rapel).

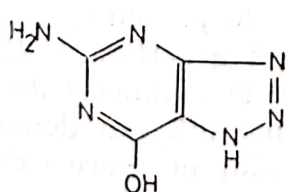
b) Vaccinuri virale vii atenuate obținute din tulpini de virusuri cu patogenitate naturală redusă sau atenuată în laborator. Virusul vaccinant, introdus în organism, se multiplică, fără însă a produce boala caracteristică, dar își păstrează capacitatea de imunizare. Aceste vaccinuri (antivariolic, antipoliomielitic Sahin, antigripal, antirujeolic etc.) se administrează oral, parenteral sau pe cale respiratorie, și conferă o imunitate durabilă.

Imunitatea activă artificială, indusă în ambele tipuri de vaccinuri se instalează însă după o anumită perioadă de timp (8-10 zile), de aceea o protecție imediată, prin evitarea apariției unei infecții virale, sau reducerea severității ei la persoanele suspecte, se poate realiza prin administrarea de gamaglobulină umană (fracțiune globulinică a plasmei), care conține anticorpi antivirali, ca urmare a infecțiilor virale suferite anterior. Gamaglobulina este indicată în profilaxia rujeolei, hepatitei infecțioase epidemice, poliomielitei. Deoarece anticorpii dispar repede din organism, imunitatea pasivă obținută este de scurtă durată câteva săptămîni.

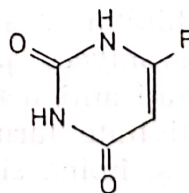
2.8.3. ALTE SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ

În cap. 2.8.1., am menționat, selecționînd pe cele mai importante și cunoscute substanțe cu acțiune antivirală, dintre care unele se prepară la scară industrială, avînd largi aplicații în clinică. Pe lângă acestea, se găsesc un număr important de produși înzestrați și ei cu acțiune antivirală, care s-au încercat în clinică, dar din cauza unor inconveniente, n-au găsit o întrebuințare largă. Am socotit că este bine să nu facem abstracție de ei, deoarece s-ar putea ca, în viitor, să apară derivați antivirali înrudiți, mai activi și mai specifici decît cei cunoscuți la ora actuală.

2.8.3.1. Produși cu structură asemănătoare acizilor nucleici. În această grupă se găsesc derivați de tipul 5-iodo-2-desoxiuridinei, prezentată



8-AZAGUANINA

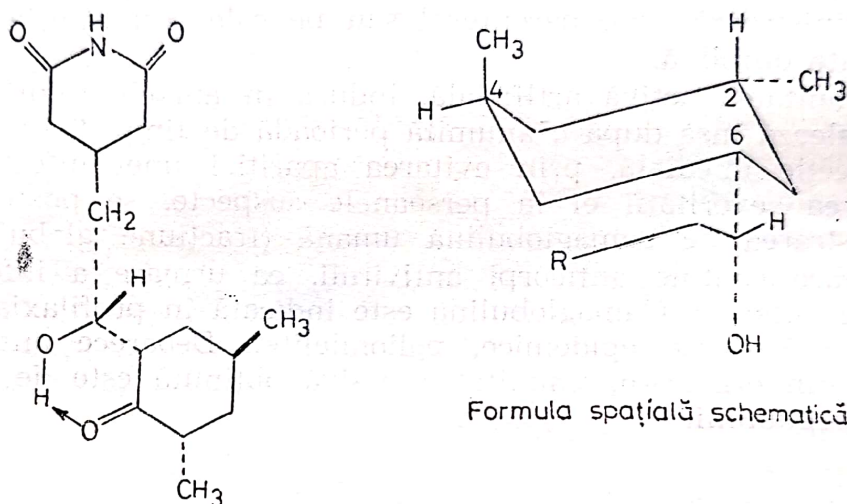


5-FLUOROURACIL

anterior, în care halogenul este înlocuit cu alți halogeni sau cu gruparea nitro. În felul acesta s-au preparat și încercat farmacodinamic următorii derivați, cu rezultate încurajatoare, dar care n-au corespuns farmacodinamic decât 5-iodo-2-desoxiuridina, 8-azaguanina, 5-fluorouracilul, 5-bromodesoxiuridina, 5-fluorodesoxiuridina și 5-nitrodesoxiuridina.

2.8.3.2. Produși ce inhibă sinteza proteidelor din capsidă. Printre aceștia menționăm cicloheximida, puromicina și câțiva analogi ai acizilor aminați, în afară de p-fluorfenilalanina, deja menționată, cum sînt canavanina și β -fenilserina.

2.8.3.2.1. Cicloheximida, Naramicina, 3-[2-(3,5-dimetil-2-oxociclohexil)-2-hidroxietyl]-glutarimida, antibiotic obținut în urma fermentației mi-

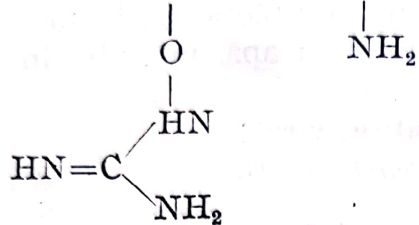


croorganismului *Streptomyces griseus* [12], producător de streptomycină, și avînd formula structurală de mai sus [13], în care s-a identificat, la analiza spectrului de absorbție în infraroșu, prezența unei legături de hidrogen intramoleculare, formînd un „cvasiciclu”. Se notează de asemenea prezența a patru centre de asimetrie, în care substituenții nucleului ciclohexanonă sînt orientați spațial, în mod diferit, în poziție ecuatorială și axială; cicloheximida corespunde orientării: 2e, 4a, 6e.

Formează cristale, P.t. 119,5–121°, $[\alpha]_D^{29} - 3,38^\circ$ ($c = 9,47$, în metanol); $[\alpha]_D^{25} - 6,8^\circ$ ($c = 2$, în apă). Cicloheximida este solubilă în apă, circa 2,1 g în 100 ml la 2°, și în majoritatea solvenților organici obișnuiți.

Este un activ inhibitor al sintezei de proteine, în special la ciupercile din genul *Saccharomyces*; posedă și o acțiune antitumorală, nefiind înzestrată cu proprietăți antibacteriene. Din punctul de vedere al relației structură chimică-activitate farmacodinamică, s-a demonstrat că grupările: cetonă, hidroxil și imină sînt absolut necesare existenței proprietăților farmacodinamice, mai ales legate de gruparea carbonil, opusă fracțiunii hidroxilglutarimidă din moleculă.

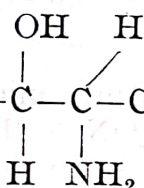
2.8.3.2.2. (–) *Canavanina*, acid *L*-2-amino-4-(guanidino-oxi)butiric,
 $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH—CO}_2\text{H}$, aminoacid izolat din semințele de Cana-



valia ensiformis, obținut și prin sinteză, în final prin dedublarea formei racemice.

Formează cristale, P.t. 184° , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 7.9^{\circ}$ ($c = 3,2$ în apă) iar racemicul, Pt. $180-182^{\circ}$.

2.8.3.2.3. β -Fenilserina, $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{CO}_2\text{H}$, are o activitate antiv-

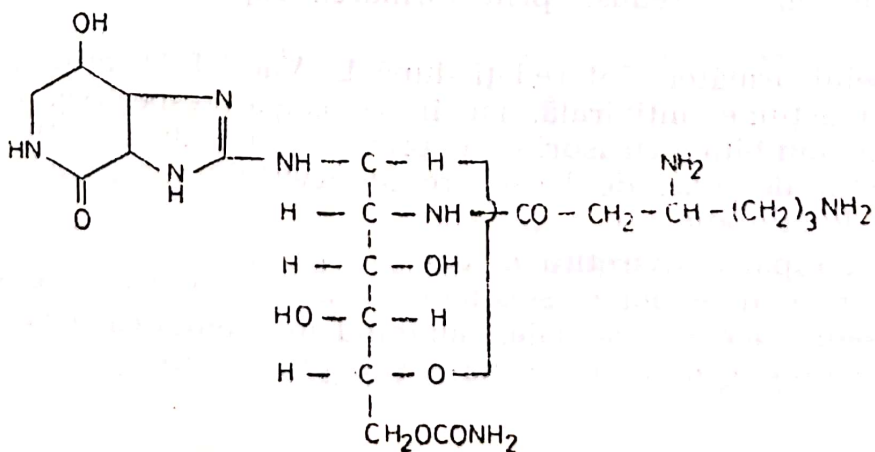


rală față de efectele virusurilor influenței pusă în evidență experimental pe embrionii de pui de găină. Se menționează că numai izomerul treu este înzestrat cu o accentuată activitate antivirală, care însă este neutralizată de către fenilalanină.

Acești aminoacizi, ca și p-fluorfenilalanina, deși destul de activi față de unele infecții virale, nu au putut fi întrebuințați în clinică pe scară largă, deoarece în primul rînd sînt destul de toxici pentru celula normală și, în al doilea, acțiunea lor este anihilată de către aminoacizii naturali.

2.8.3.3. Antibiotice. În afară de cicloheximidă un număr remarcabil de antibiotice a fost studiat din punctul de vedere al eventualei acțiuni antivirale; aceste cercetări se continuă și astăzi. Dar nici unul din reprezentanții acestei importante clase de substanțe nu s-a putut impune în terapia antivirală curentă. Numărul de antibiotice virustatice studiat este foarte mare.

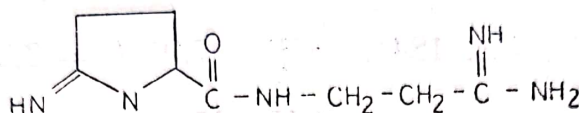
2.8.3.3.1. *Streptotricina*, izolată de Waksman și Woodruff [14] în urma fermentației unor varietăți de *Streptomyces lavandulae*, corespunde următoarei formule de constituție:



Streptotricina este o pulvere amorfă, albă, termostabilă, solubilă în apă; puțin solubilă în majoritatea solvenților organici obișnuiți. Stabilă în soluție apoasă între pH 1 și pH 8,5. Fiind un antibiotic bazic formează un clorhidrat, $[\alpha]_D^{25} - 5,13^\circ$ ($c = 1,4$) solubil în apă, insolubil în solvenții organici.

Streptotricina este activă în combaterea hepatitei virale.

2.8.3.3.2. *Noformicina*, 2-[N-(2-amidinoetil)-carbamoil]-5-iminopirolidina.



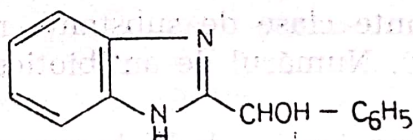
Substanța se extrage din cultura microorganismului *Nocardia formica*, formează un diclorhidrat, $C_8H_{15}ON_5 \cdot 2HCl$, cristalizat, P.t. = 265° (desc.), $[\alpha]_D^{25} + 7^\circ$ ($c = 1$, apă), $[\alpha]_D^{25} - 16^\circ$ ($c = 1$, în soluție alcalină). Noformicina este un agent antiviral activ în cazul șoarecelui infectat cu virusul influenței.

2.8.3.3.3. *Cefalosporina P și unii derivați ai acidului fusidic* sint activi în maladiile provocate de echinovirusuri.

2.8.3.3.4. *Rifampicina*. Este înzestrată cu acțiune virustatică remarcabilă față de virusul vaccinei (cow-pox) și față de infecțiile provocate de adenovirusuri. Acționează foarte probabil prin inhibiția polimerazei acidului ribonucleic, dependentă de acidul desoxiribonucleic. Acțiunea virustatică a rifampicinei se studiază și în prezent în clinică [11].

2.8.3.4. **Prođuși cu acțiune asupra enterovirusurilor.**

2.8.3.4.1. *2-benzimidazolil-fenilcarbinol*, produs ce inhibă în mod



foarte electiv creșterea enterovirusurilor. Eficacitatea in vivo a acestui produs este sensibil redusă prin formarea rapidă a mutanților rezistenți [17].

În tabelul următor sint redați după L. Vaczi [11], produșii mai importanți cu acțiune antivirală, iar în coloanele respective, mecanismul efectului de inhibiție, virusurile ce provoacă maladiile respective și, în final, punctul de atac, de localizare al agentului antiviral, precum și modul său de inhibiție.

Chimioterapia antivirotică a luat o mare dezvoltare, literatura aducând numeroase date noi și substanțe originale, dintre care s-au menționat pe scurt cele mai actuale, rămânând în așteptarea medicamentului antivirotic cu o eficiență cât mai largă și cuprinzătoare.

Mecanismul efectului de inhibiție	Compus eficace	Virusuri receptive	Punct de localizare și modul de inhibiție
1. Inhibiția adsorbției virionului	Acid amino-metansulfonic	Din grupul herpetic al grupei (A)	Neutralizarea receptorilor virali
2. Inhibiția pătrunderii virionului	Amantadina	(2) Sing. vaccina (cow-pox)	Membrana celulară
3. Inhibiția formării acidului nucleic sau a proteinelor virale	Actinomicina D		Se opune sintezei acidului ribonucleic dependent de acidul desoxiribonucleic
a) inhibiția sintezei acidului ribonucleic mesager	6-Azauridină	vaccina, herpes	Prin inhibiția decarboxilazei acidului orotidilic, se opune sintezei acidului uridilic.
b) inhibiția sintezei acidului dezoxiribonucleic	5-Fluorouracil, 5-Iodo-dezoxiuridina, citosin-arabinozid	vaccina, poliomyelita SV-40 herpes, vaccina varicel zona, adeno SV-40 herpes SV-40 Picorna-virusuri	Inhibiția timidilatsintetazei și a timidinkinazei Se opune transformării difosfatului de citidină în difosfat de desoxicitidină
c) inhibiția formării polimerazei acidului ribonucleic	derivați de guanidină		
d) inhibiția funcționării acidului ribonucleic mesager	isatin-β-semicarbazona și derivați	vaccina	Prin inhibiția funcționării normale a acidului ribonucleic mesager se tulbură sinteza enzimelor și proteinelor structurale.
e) inhibiția sintezei proteinelor	interferona puromicina, p-fluorofenilalanina cicloheximida	gamă foarte extinsă numeroase diferite variații virale	Prin inhibiția sintezei proteinelor specifice virusurilor Analog fenilalaninei, lanțul peptidic neterminat în totalitate se detașează de la suprafața ribosomilor Funcționarea polisomilor este suprimată

BIBLIOGRAFIE

1. Prusoff W. H., Pharmacol. Rev., 1967, 19, 209.
2. Ackermann W. W., Maassab H. F., J. Exptl. Med., 1955, 102, 393.
3. Ackermann W. W., Rabson A., Kurtz H., J. Exptl. Med., 1954, 100, 437.
4. Erlenmeyer E., Ann., 1893, 275, 1.
5. Plöchl J., Ber., 1884, 17, 1616.
6. Cavallini G., Massarani E., Nardi D., Magrassi F., Altocci P., Lorenzutti G., Sapio V., J. Med. Farm. Chem., 1959, 1, 601.
7. Limans W. F., Underwood G. E., Walter E. A., David E. V., Siew R. A., J. Immunol., 1957, 78, 104, in A. Burger, vol. I, loc. cit., p. 672.
8. Isaac A., Lindemann J., Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B, 1968, 159, 431.
9. Cragoe E., Pietruszkiewicz A. M.,

- J. Org. Chem., 1957, 22, 1938, in A. Burger, loc. cit., p. 672.
10. Jawetz E., Melnick J. L., Adelberg E. A., Medizinische Mikrobiologie, Ed. III-a, Springer, Berlin Heidelberg, New York — 1973.
 11. Vaczi L., Therapia Hungarica, 1973, 21, 55.
 12. Leach B. E., Ford J. A., Wiffen A. J., J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 474.
 13. Kornfeld E. C., Jones R. G., Parke T. V., J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 150.
 14. Waksman S. A., Woodruff H. B., Proc. loc. Exptl. Biol. Med., 1942, 49, 207, in A. Burger, 1970, loc. cit., vol. I, p. 674.

2.9. SUBSTANȚE CU ACȚIUNE CITOSTATICĂ*

2.9.1. GENERALITĂȚI

Maladia canceroasă se caracterizează prin evoluția ei ireversibilă, atunci când este netratată sau tratată tardiv. Se mai caracterizează prin posibilitatea extinderii procesului tumoral la toate țesuturile. Celulele acestuia pot cuprinde întregul organism, datorită modificărilor profunde produse de un proces anabolic de dezvoltare anarhică a unor celule, care nu mai urmează legile normale de multiplicare.

S-a demonstrat că tumoarea canceroasă provine din „transformarea” unui singur tip de celulă normală „susceptibilă”. Toate celelalte procese ce rezultă se datoresc creșterii și multiplicării acestei celule transformate (N. Goldblum — 1972) [1].

Dezvoltarea celulelor tumorale are loc în detrimentul unui țesut normal, într-un ritm extrem de rapid și conduce, în marea majoritate a cazurilor, la formarea de tumori.

Există două tipuri de tumori, care se deosebesc din punct de vedere morfologic și al evoluției lor: tumori benigne și tumori maligne.

Tumorile benigne se localizează și se dezvoltă pe un țesut oarecare al organismului, fără a produce modificări esențiale în starea generală a bolnavului.

Tumorile maligne posedă proprietatea de a se generaliza în organism prin însămânțare, datorită desprinderii celulelor canceroase, care, luate de torentul sanguin sau limfatic, se fixează la nivelul diferitelor țesuturi și organe, unde proliferază. Însămânțarea la distanță poartă numele de metastază.

Tumorile maligne pot fi în general de două feluri: *epitelioame*, cancerul țesuturilor epiteliale (piele, glande, căi respiratorii, căi diges-

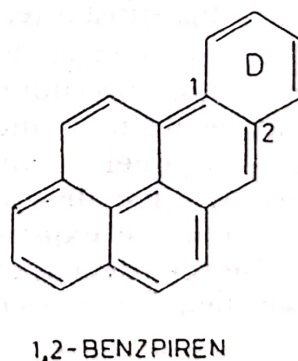
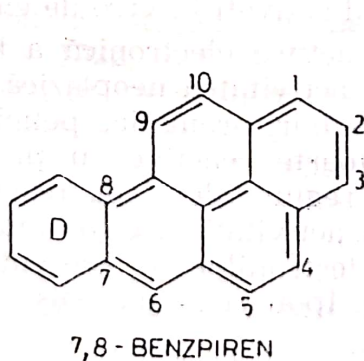
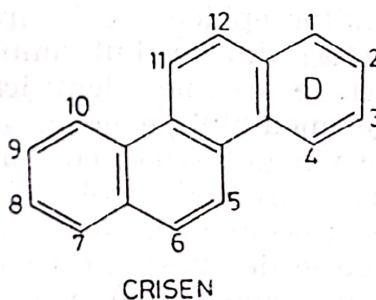
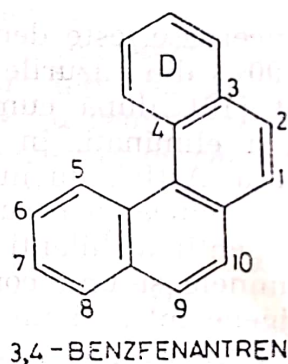
* Partea introductivă a acestui capitol a fost redactată, în afară de literatura obișnuită, și pe baza datelor comunicate la conferința ținută la Academia R.S.R. la 9 noiembrie 1972 de profesor Nicolae Cajal [2], directorul Institutului de Virusologie „Ștefan Nicolau”; pentru ajutorul și sfaturile date îi aducem mulțumirile noastre.

tive etc.) și *sarcoame*, cancerul țesuturilor de legătură (oase, ligamente, tendoane etc.).

Leucemia — cancerul sîngelui — se caracterizează printr-o creștere mare a numărului leucocitelor și prin creșterea numărului celulelor sanguine tinere, atât în organele hematoformatoare, cît și în sînge.

Chimioterapia bolii canceroase s-a dezvoltat mai ales pe baza studiilor experimentale pe animale. Tumorile provocate pe animale de experiență nu sînt identice cu tumorile maligne umane și de aceea nu au putut ajuta decît în slabă măsură dezvoltarea chimioterapiei cancerului la om. Cu toate acestea, majoritatea substanțelor cu acțiune anticancer-roasă se testează pe animale purtătoare de tumori provocate. Teste de orientare se realizează și pe celula vegetală.

Se cunosc numeroase substanțe care pot produce cancer experimental și printre primele cunoscute au fost o serie de produse din clasa hidrocarburilor aromatice policiclice, cu structură fenantrenică, extrase din gudroanele de uilă. Dintre acestea, 3,4-benzfenantrenul este unul dintre produsele cu puternică acțiune carcinogenă, spre deosebire de crisen și de 6-aminocrisen, inactive [3]. În acest caz, acțiunea cancerigenă se



datorește poziției celui de al patrulea ciclu benzenic (D). Remarca de mai sus este valabilă și în cazul hidrocarburilor pentaciclice, deoarece, pe cînd 7,8-benzpirenului este cunoscut ca avînd una dintre cele mai puternice acțiuni canceroase, 1,2-benzpirenului este practic inactiv. Hidrocarburile aromatice hexa și policiclice nu prezintă activități cancerigene semnificative [3].

Studiul hidrocarburilor cancerigene a deschis, încă din anul 1931, un capitol nou al chimiei organice, caracterizat prin numeroase studii analitice ale componentilor gudroanelor de ulei, ale impurităților care poluează aerul ce-l respirăm, prin izolarea și caracterizarea unui număr destul de mare de substanțe (Kotin) [4] și prin reproducerea unora prin sinteză, F. L. Kennaway; J. W. Cook și mulți alții [4].

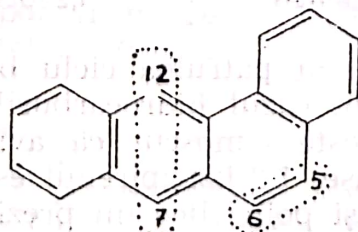
Primele încercări de obținere a tumorilor cutanate de natură canceroasă, prin badionarea pielii cu gudroane de ulei, datează de peste 60 de ani și au fost efectuate pe câini și șobolani; acestea n-au condus la rezultate pozitive (Yamagiwa și Istchikawa, 1913, în L. Velluz, 1934) [5] în timp ce experiențele pe iepuri au fost încununate de succes (Yamagiwa, 1915) [5].

Aceste publicații ale cercetătorilor japonezi, anul 1917, constituie punctul de plecare al numeroaselor studii ce încep să apară încă din anul 1919.

O serie de studii importante (O. Schmidt [6]; A. și B. Pullmann [7]; N. P. Buu-Hoi [8]) au avut drept scop căutarea unei relații între activitatea carcinogenă a acestor hidrocarburi aromatice policiclice și structura electronică a lor.

În ceea ce privește originea bolii canceroase, este demn de semnalat că în opinia multor epidemiologi, circa 90% din cazurile de cancer sînt produse de factori din mediul ambiant [19], după cum am remarcat anterior, factori ce trebuie identificați și eliminați, în scopul ameliorării compoziției mediului ce ne înconjoară. Astfel, un număr important de substanțe ce vin în contact cu noi pot induce cancerul, cum ar fi de exemplu compușii aromatici policiclici, agenții alchilanți biologici, aminele aromatice, azocompușii, N-nitrozoaminele și unii compuși metalici; în aceeași categorie de substanțe cancerigene intră și un număr de produși de uz comun, cum sînt dioxanul, iodura de metil și hidrocarburi clorurate. Dealtfel, multe substanțe chimice cancerigene sînt în realitate „precursori” ai acestor substanțe, fiind activați in vivo de enzime oxidante.

Pe baza studiilor relative la structura electronică a hidrocarburilor cancerigene, unii autori presupun că activitatea neoplazică este legată de prezența — în molecula unor hidrocarburi aromatice policiclice cum este benzantracenul — a unei regiuni foarte reactive cu puternic caracter olefinic (regiunea K) și a unei alte regiuni de slabă reactivitate (regiunea L) [20], încercîndu-se explicarea activității acestor hidrocarburi condensate în funcție de densitatea electronilor π , prezenți în regiunile activate ale moleculei, mai sus-citate. Ipoteza de mai sus a fost verificată



BENZANTRACEN

în decursul unor cercetări [21], [22], în care procesul cancerigen ar cuprinde epoxidarea legăturii K, urmată de o reacție succesivă cu o proteină esențială sau cu un acid nucleic [23].

Deși, în general, calculele mecanico-cuantice au verificat într-o mare măsură, relația densitate electronică — acțiune cancerigenă, totuși unii specialiști nu admit o generalizare totală a ipotezei formulate.

Este demonstrat de asemenea, rolul important al poziției 5 din formula benzantracenului, poziție care constituie punctul inițial de atac, deoarece s-a constatat lipsa de activitate cancerigenă a 5-fluoro-7-metil-benzantracenului, deci substituit în poziția 5, în timp ce 6-fluoroderivatul, ca și toți ceilalți fluoroderivați, cu poziția 5 liberă, sînt activi [24], [25], [26], [27].

În ceea ce privește cunoașterea cu precizie a structurii moleculei cancerigene „active”, ca și a mecanismului ei de acțiune, răspunsurile la aceste probleme au un caracter imprecis, ipotetic. Astfel, unii cercetători sînt de părere că nu prin ea însăși regiunea K epoxidică reacționează *in vivo* cu acidul desoxiribonucleic, ci mai curînd activitatea se manifestă prin existența unui carbocation sau chiar a unui radical cationic, ca intermediar în procesul biologic intervenit. Dealtfel, tot în acest sens se mai știe că derivații K-epoxidici nu au o activitate cancerigenă mai puternică decît a hidrocarburilor corespunzătoare [28]. S-a mai emis ipoteza, după care hidrocarbura ar pătrunde în celulă ca atare, formînd apoi un complex cu componentul celular cu care reacționează, complex „activat” prin oxigenare de către o hidrolază [27].

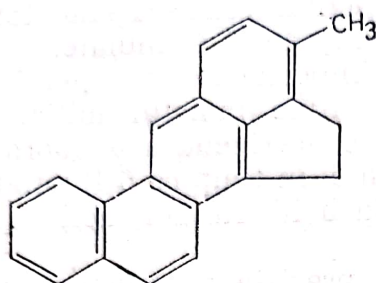
Cît privește aminele aromatice, ele nu posedă o acțiune cancerigenă, decît atunci cînd atomul de azot este hidroxilat [29]. O mențiune utilă în legătură cu mecanismul razelor ultraviolete, care după cum se știe pot induce cancerul pielii, caz în care în piele se formează 5 α , 6 α -epoxid-colesterolul, substanță cu certă activitate cancerigenă [30].

Marea analogie structurală a acestor hidrocarburi cancerigene cu o serie de substanțe naturale (hormoni sexuali, glicozide tonicardice, vitamine D, acizi biliari, steroli), au permis unor cercetători (J. W. Cook și E. C. Dodds — 1932, în L. Velluz [9], să emită ipoteza potrivit căreia un produs natural al metabolismului intermediar, cum ar fi colesterolul prezent în organism, ar putea să se transforme într-o substanță cancerigenă, ceea ce ar constitui o explicație a apariției tumorilor maligne. Într-adevăr, 20-metilcolantrenul, derivat al acizilor biliari, ca și 1,2,5,6-dibenzantracenul, au o netă acțiune cancerigenă.

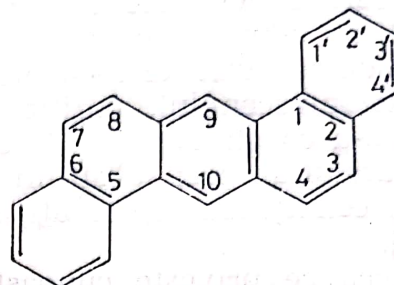
Într-adevăr, Cook și colab. [14] sintetizează un număr important de carburi, dintre care unele erau înzestrate cu acțiune cancerigenă. Prima substanță cu care a obținut tumori experimentale a fost 1,2,5,6-dibenzantracenul, pe care Cook și colab. au purificat-o pînă la obținerea cristalelor incolore, de asemenea foarte active. Se insistă asupra acestei substanțe, deoarece 1,2,5,6-dibenzantracenul este primul exemplu al unei molecule sintetice în stare să producă, în doze slabe, cancerul experimental [15], [16].

Dealtfel, după această ipoteză, filiația între substanțele naturale și produsele cancerigene s-ar realiza prin dispariția grupelor polare, urmată de transformarea completă a ciclurilor saturate în cicluri aromatice.

Această transformare este posibilă, organismul fiind în măsură să dez-hidrogeneze nucleeele saturate, pe cale enzimatică, existența hormonilor sexuali estrogeni fiind o dovadă. În afară de acizii biliari, există o serie



20-METILCOLANTREN



1,2,5,6 -DIBENZANTRACEN

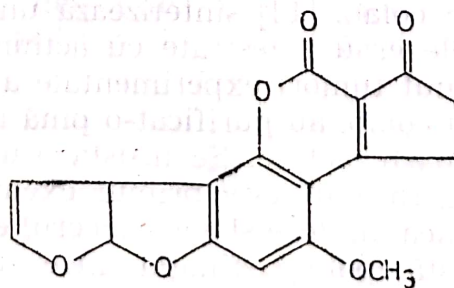
de substanțe similare ca formulă cu hidrocarburile cancerigene, care pot fi bănuite că ar putea produce cancerul.

Astfel, compușii cancerigeni cu grupări aziridinice, ar putea lua naștere din gruparea epoxid a caroteroidelor și a unor acizi grași; sterolii, în general, s-ar putea transforma în substanțe cu acțiune cancerigenă etc. De o manieră generală ar fi posibil ca unele categorii de substanțe să contribuie la formarea produșilor cancerigeni de natură „endogenă”, însă nimic nu este demonstrat în mod absolut și pînă la obținerea dovezilor convingătoare, apariția cancerului nu poate fi legată de metabolismul substanțelor naturale cu formulă apropiată de aceea a hidrocarburilor aromatice condensate.

Oricît de curios ar părea însă, trebuie să menționăm că există un număr de medicamente, unele chiar printre medicamentele anticanceroase, care determină, în administrare pe animal, formațiuni neoplazice.

Aceasta s-ar putea datora faptului că multe substanțe pot facilita, favoriza sau exacerba acțiunea unor virusuri oncogene latente, preexistente în organismul șoarecelui; dealtfel, numeroase linii de șoareci sînt purtători și transmit ereditar virusurile ce pot provoca leucemia sau formarea tumorilor neoplazice.

Printre produsele naturale (tutunul, uleiul de croton, acidul tanic etc.), precum și printre elementele chimice se găsesc produse cancerigene. Mai putem menționa ca substanțe toxice și cancerigene, aflatoxinele, izo-

AFLATOXINA B₁

late din ciuperci, ca *Aspergillus flavus* și alte specii. Acțiunea citostatică a etiluretanului este binecunoscută, provocând la șoareci și șobolani tumori pulmonare și carcinoame mamare.

Se mai poate menționa cicasina, printre produsele naturale, glicozid al metiloxiazometanului, $\text{CH}_3\text{—N=N—CH}_2\text{—O—glucoza}$ component al se-



mințelor unor specii de *Cycas* (*C. revoluta*, *C. circinalis*), avînd o activitate cancerigenă, favorizînd formarea tumorilor neoplazice pe ficat, rinichi, uneori pe intestine și plămîni.

Tiouracilul ca și propiltiouracilul, medicamente întrebuintate în terapia disfuncțiilor tiroidiene produc la șoarece și șobolan cancerul acestor glande, ca și adenoame ale lobului anterior al hipofizei.

Foarte instructiv este cazul substanțelor alchilante, ce servesc la combaterea cancerului și care la șoareci și șobolani produc cancer pulmonar.

Astfel, este cert faptul că la unele medicamente alchilante s-a pus în evidență existența unei nete acțiuni tumorale: de exemplu bis-(2-clor-etil)-metilamina poate provoca la șoareci și șobolani tumori pulmonare; de asemenea, clorhidratul metil-bis-(2-cloretilamina) N-oxidului, ca și alte substanțe alchilante pot avea acțiune cancerigenă. În aceeași categorie intră și derivații de etilenimină, cum sînt trietilenimina, trisetilenbenzochinona, ca și N-alchil-N-nitrozoureele.

Chimioterapia anticanceroasă constă în tratamentul acestei afecțiuni cu diverse medicamente și se aplică bolnavilor, fie concomitent cu celelalte trei posibilități — intervenția chirurgicală, imunologia și radioterapia, fie ca tratament unic, cînd aceste procedee clinice, mai ales în cazurile generalizate, nu sînt indicate celui suferind.

Originea virală a cancerului la început bănuită la animale și apoi demonstrată prin sarcomul transmisibil la găini (F. Peyton Rous — 1911), descoperire răsplătită destul de tîrziu în zilele noastre (1968), cu premiul Nobel, este astăzi unanim admisă.

Se cunosc astăzi numeroase tumori maligne la animale, determinate de virusuri.

Deși, în celulele canceroase ale omului s-au observat, la microscopul electronic, particule cu aspect viral, nu s-au izolat pînă în prezent virusuri care să poată fi sigur considerate ca fiind la originea transformării neoplazice, cu excepția limfomului Burkitt și a unor cazuri de cancer nazofaringian. În schimb, natura virotică a unor tumori benigne, la om, este dovedită, iar originea virală a cancerului uman, în general, este considerată astăzi, în lipsa argumentelor științifice de necontestat, numai ca probabilă.

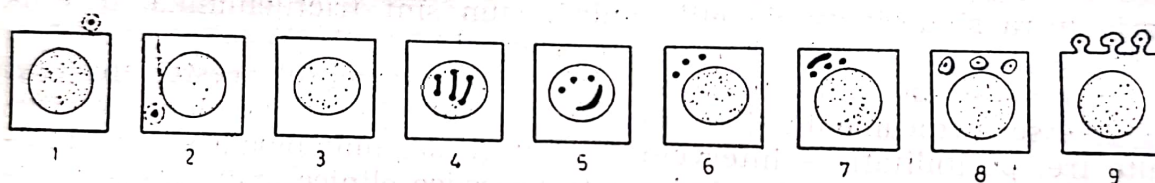
Partizanii originii virotice a cancerului uman au admis ipotetic că virusul respectiv s-ar integra în materialul genetic al celulelor, făcînd în așa fel încît prin această integrare să se înlocuiască echilibrul perfect al funcțiunilor celulei normale prin reglări genetice cu totul anormale, care conduc la schimbări morfologice și cariologice, la diviziuni anarhice, la modificarea funcțiilor celulei, caractere care în totalitatea lor definesc

noțiunea de malignitate. Fixarea acidului nucleic viral (genomul viral), în materialul genetic celular — este denumită de specialiști „integrare”, fenomen considerat a sta la baza „transformării” celulare.

De asemenea, este util a preciza că în relațiile virus—celulă, in vitro, modificările observate în celule infectate cu virusuri oncogene atunci când acestea se malignizează, sînt denumite prin termenul convențional de celule „transformate”.

Pînă nu de mult, infecția virotică a unei celule era privită ca un simplu fapt pozitiv, al pătrunderii unui prim sistem genetic într-un al doilea. Într-o optică mai modernă, analiza acestui „incident” citologic, cu rezonanță deosebită nu numai în fiziologia intimă a celulei, dar a întregului organism, a fost întregită considerînd că o celulă „transformată” de o infecție virotică este rezultanta unor modificări intervenite în celula infectată, exprimate prin noi schimburi de bază în funcționalitatea acesteia din urmă, prin „transformarea” unor proprietăți fundamentale, realizîndu-se, în final, un echilibru funcțional, printr-o coexistență reciprocă, liber consimțită în relația virus—celulă.

O celulă „transformată” se identifică prin exagerarea schimburilor celulare, a gradului de multiplicare, ca și prin modificarea structurii celulare însăși și a morfologiei culturilor de țesuturi, iar dovada cea mai riguroasă constă în formarea de microtumori.



În reprezentarea de mai sus se arată în mod cu totul schematic, atacul viral al unei celule. În faza inițială, virusul se fixează (1) pe membrana celulei gazdă, apoi pătrunde cu elementele sale genetice în interiorul celulei (2), după care are loc un stadiu de repaus (eclipsă) (3). Se constată ulterior multiplicarea elementelor virale și apariția lor atît la nivelul nucleului (4,5) cît și în citoplasmă (6,7), prin formare de acid nucleic și proteine virale. Urmează individualizarea materialului viral nou format (8) rezultînd virusuri, care apoi sînt puse în libertate (9).

Cît privește multiplicarea virusurilor într-o celulă atacată, dar fără nici o rezistență față de virusul infectant, acest fenomen are loc după un proces analog cu acela al unei celule „transformate”, cu deosebirea că după înmulțirea virusurilor și punerea lor în libertate, celula atacată moare, ceea ce nu se întîmplă în cazul unei celule „transformate”, ea continuînd să trăiască cu caracterele și proprietățile ei noi.

Experiențe mai vechi, efectuate cu ocazia studiului cancerului iepurilor, au condus la constatări interesante. Într-adevăr, s-a demonstrat experimental că virusul izolat de la iepurii sălbatici purtători de tumori benigne, de tip papilomatos, transmis iepurilor de casă, determină la aceștia un cancer evolutiv cu sfîrșit letal. Dar, fapt remarcabil, virusul inoculat nu a mai putut fi găsit în tumorile maligne provocate iepurelui de casă (R. E. Shope — 1933). Această dispariție a virusului infectant

constituie o caracteristică principală a procesului de transformare malignă pentru virusuri ADN, care cuprinde și apariția unor antigene noi sintetizate fie în nucleu (antigenul T-tumoral), fie la suprafața celulei (antigenul TSTA-antigenul de transplantare tumorală). Aceste antigene se pot pune în evidență prin metode adecvate, de imunofluorescență sau prin fixare de complement.

Primul antigen este de natură proteică și cel de al doilea are, de asemenea, o structură complexă, informația pentru sinteza lor fiind codificată în genomul viral din celula transformată (N. Goldblum — 1972) [1].

Așa cum s-a menționat anterior, faptul că virusul izolat din tumorile iepurilor sălbateci și inoculat celor de casă, nu a putut fi găsit și nici izolat din tumorile de tip canceros ale iepurilor de casă — considerat pînă nu demult un proces de „mascare virală” este în realitate un proces de încorporare, de integrare a acidului nucleic viral (genomul viral) în genomul celular, pînă la realizarea echilibrului cantitativ al echipamentului genetic și viral al celor două celule. Acest fenomen de integrare a fost cu claritate explicat și fundamentat în teoria sa asupra originii infravirale a cancerului de către Ștefan Nicolau, savant român, care și-a asigurat astfel avantajul priorității în problema originii virale a cancerului uman, dacă aceasta iese din domeniul probabilului și trece în acel al realului demonstrat experimental.

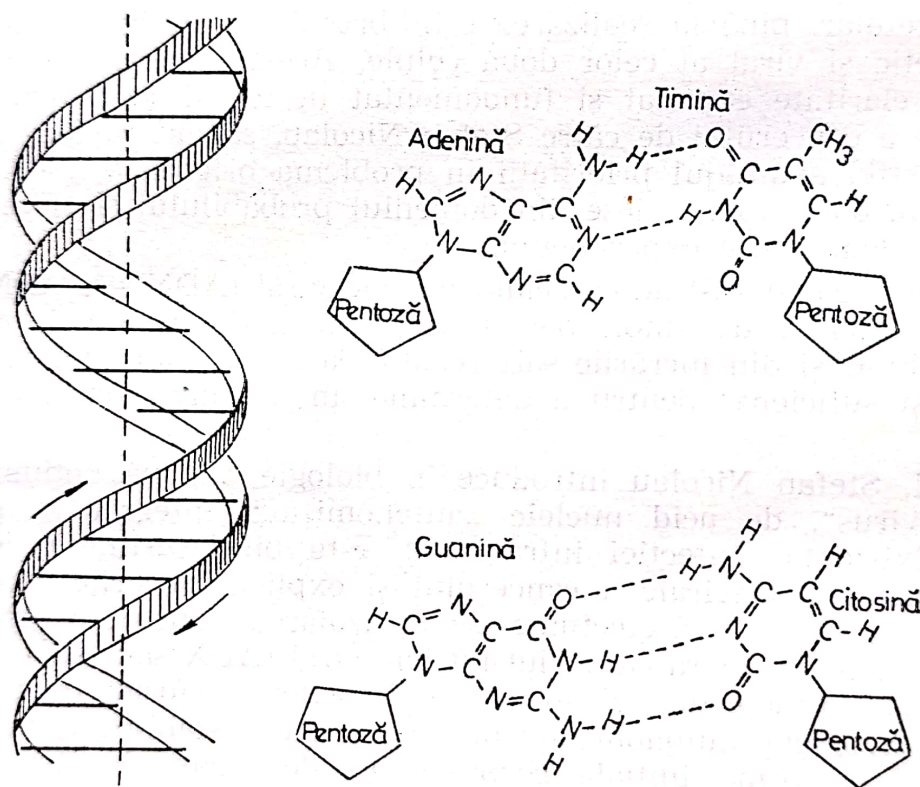
Ștefan Nicolau susține că acidul nucleic viral (ADN sau ARN) oncogen este suficient de stabil pentru a putea fi încorporat în aparatul genetic celular și din lucrările sale rezultă că „o porțiune din virus” era „necesar și suficient” pentru a determina, în anumite condiții, apariția tumorii.

Astfel, Ștefan Nicolau introduce în biologie o nouă noțiune, aceea de „infravirus”, de acid nucleic „autonomizat”, integrat în genomul celular. Existența „infecției infravirale” este bine susținută de teoria asupra originii infravirale a cancerului și explică eșecurile înregistrate în numeroasele încercări efectuate pentru izolarea virusurilor din tumori. Ștefan Nicolau considera că acidul nucleic viral (ADN sau ARN) oncogen nu se găsește în moleculă sub forma de virion, ci sub forma unor „macro-molecule” patogene autonomizate de acid nucleic, stabilizate ca atare și ireversibile la forma inițială corpusculară de virus. Acestor „macro-molecule” patogene, savantul le-a dat denumirea de „infravirusuri”. De altfel, numeroasele experiențe conduse de Institutul de Virusologie din București au confirmat experimental ipoteza lui Ștefan Nicolau, în sensul că inocularea unor animale de experiență cu suspensii de organe, prelevate de la animale contaminate inițial cu acizi nucleici obținuți din țesuturi leucemice umane sau animale, au provocat, la șoarece, apariția bolii tumorale, constant reproductibilă. Același fel de experiențe s-au efectuat cu extracte de acizi nucleici, obținute din țesuturi normale umane sau animale, și s-a constatat lipsa de patogenitate a acestor preparate, ceea ce demonstrează că acizii nucleici extrași din țesutul leucemic sau tumoral uman sînt acizi nucleici cu capacitate informațională, care induc

singuri sau joacă rol de „helper”^{*}, față de un virus leucemogen murin, latent. Și alte experiențe, unele pe hamster, pledează în favoarea existenței în materialul leucemic uman a unui factor leuco sau tumorigen. Experiențe de acest gen fundamentează cu claritate teoria infravirală a originii cancerului, formulată de Ștefan Nicolau [2].

Lucrări recente de mare importanță științifică în cunoașterea mecanismului malignizării au adus o lumină nouă în desfășurarea acestui proces, care lămurește, pe cale experimentală, în mare măsură, relațiile între materialul genetic al celulei și corpusculii virali^{*}.

Se știe că virusurile conțin un singur acid nucleic, ARN sau ADN; molecula de ARN viral are de obicei forma unei catene simple, răsucită ca o elice spiralată, iar ADN-ul din nucleu se prezintă sub forma clasică de catenă dublă, helicoidală; cele două catene se leagă prin resturi purinice și pirimidinice, aceste două feluri de baze, fiind unite prin punți de hidrogen, indicate cu linii punctate în figură, astfel încât o catenă late-



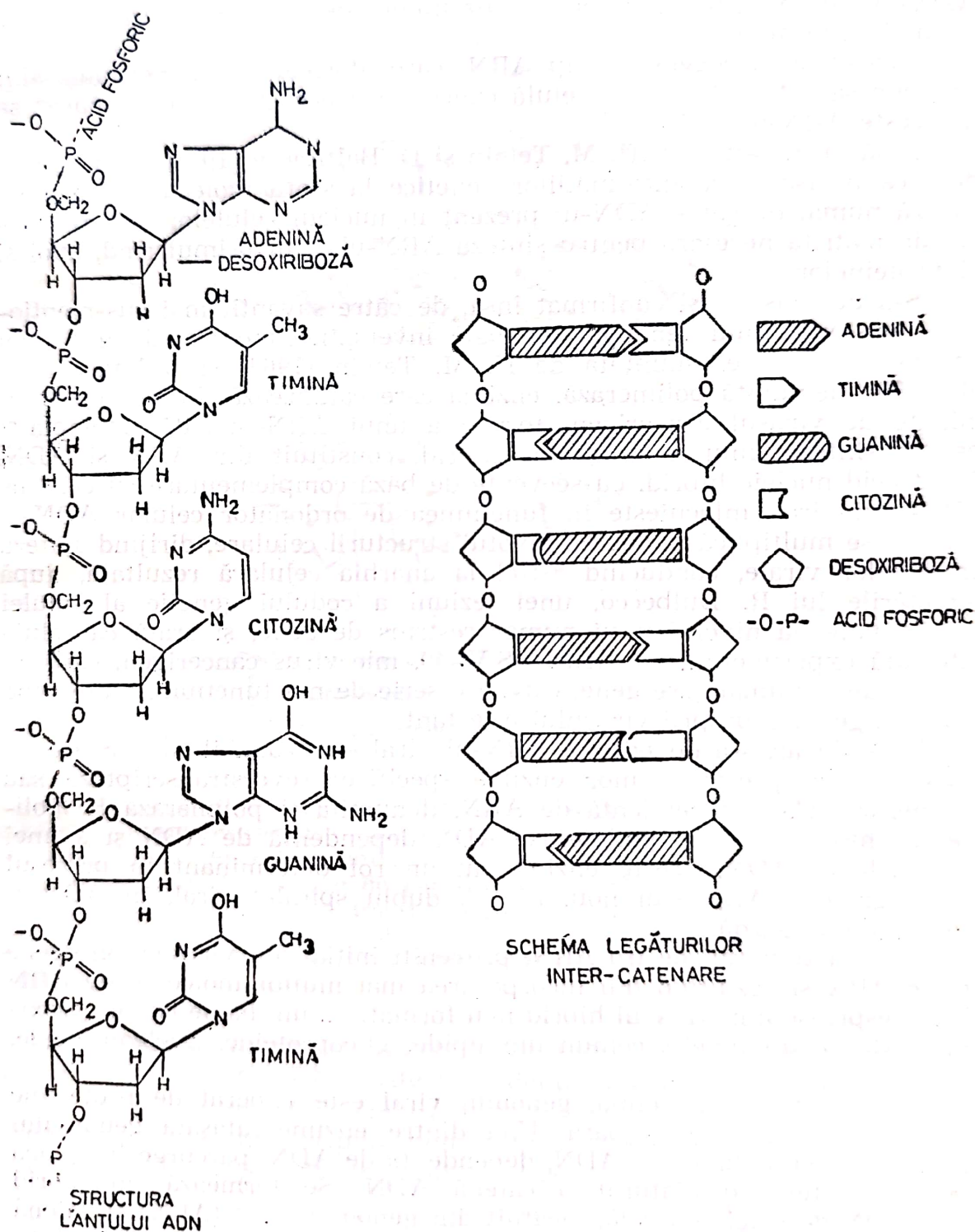
După C. D. Nenițescu, Chimie Organică, vol. II, ed. VI, Editura didactică și pedagogică, București, 1968

* Un virus „helper” permite anumitor virusuri defective de a determina, de a induce, o infecție virală.

* Savanții Howard Martin Temin; David Baltimore și Renato Dulbecco din S.U.A. au studiat în mod special mecanismul prin care virusurile oncogene induc în acizii nucleici ai celulelor, pe care le contaminatează, o transformare, care conferă acestor celule proprietatea particulară a unei multiplicări anarhice, caracteristică celulelor canceroase. Pentru realizările lor pozitive, confirmate în mod definitiv, toți cei trei savanți citați mai sus, au fost distinși cu Premiul Nobel pentru medicină pe anul 1975.

rală de legătură este constituită dintr-o moleculă de purină unită cu una de pirimidină; mai precis succesiunea are loc în felul arătat în figura de la pag. 596, adică adenină → timină, guanină → citosină și invers.

De asemenea în figura următoare este redată structura chimică a



unei catene ADN precum și în mod schematic legăturile între cele două catene ce formează ADN-ul.

Se știe că ARN-ul, numit „mesager“, grație rolului pe care îl îndeplinește, servește la transmiterea informațiilor genetice conținute de ADN-ul din nucleu, la nivelul ribozomilor, locul unde informația este tradusă în proteine.

Virusurile oncogene de tip ARN, care atacă o celulă normală, sînt capabile să o transforme în celulă canceroasă; această „transformare“ se datorește ARN-ului viral.

Pînă la lucrările lui H. M. Temin și D. Baltimore [10], [11], se considera că transmiterea informațiilor genetice la scara moleculară se efectuează numai de către ADN-ul prezent în nucleul celulelor și care constituia matrița necesară pentru sinteza ARN-ului, în primul rînd, apoi și al proteinelor.

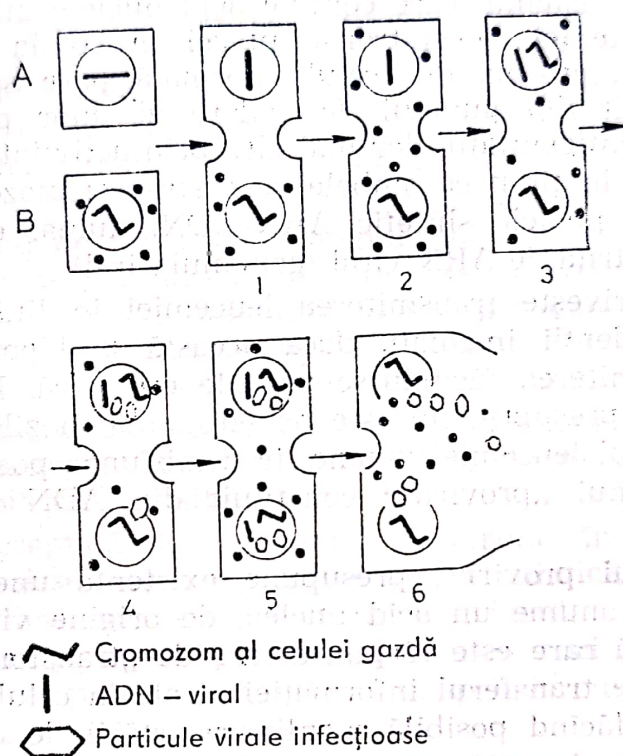
S-a demonstrat și confirmat însă, de către savanții mai sus-menționați, existența unui fenomen citologic invers, necunoscut, datorat unei enzime particulare, anunțată de H. M. Temin (1964) și izolată tot de el (1970), denumită polimerază, enzimă care catalizează, în celule contaminate de virusul cancerigen, formarea unui ARN-matriță („templat“) pentru sinteza unui acid nucleic hibrid, constituit din ARN și ADN. Acest acid nucleic hibrid, cu secvențe de bază complementare cu cele ale ARN-ului viral, înlocuiește în funcțiunea de ordonator celular ADN-ul normal, se multiplică și devine pivotul structurii celulare, dirijînd sinteza proteinelor virale, conducînd astfel la anarhia celulară rezultată, după cercetările lui R. Dulbecco, unei leziuni a codului genetic al celulei contaminate, la nivelul unui număr restrîns de gene, și arată că celula infectată experimental cu virusul S.V.-40, mic virus cancerigen, care nu conține decît numai șase gene, capătă o serie de noi funcțiuni, toate fiind expresia genelor proprii virusului infectant.

Într-adevăr, s-a dovedit că ARN-ul viral este capabil să formeze un ADN nou în prezența unor enzime specifice: reverstranscriptaza sau polimeraza ADN, dependentă de ARN, denumită și polimeraza H (polimeraza hibrid), a unei polimeraze ADN dependentă de ADN și a unei endonucleaze ADN; aceste enzime au un rol determinant în procesul de integrare a ADN-ului nou, hibrid, dublu spiralat viral, în ADN-ul cromozomilor gazdă.

Virionii tumorali de tip ARN, proveniți inițial din virusuri oncogene de tip ARN și rezultînd din încorporarea mai multor molecule de ARN viral, desprinse din ADN-ul hibrid nou format, au un diametru de aproximativ 100 μ , un înveliș comun din lipide, glicoproteide, nucleoproteide, enzime etc. [10].

Odată pătruns în celulă, genomul viral este eliberat de proteinele structurale, care îl înconjoară. Una dintre enzime, atașată genomului viral, și anume polimeraza ADN, dependentă de ADN, parcurge lungimea acestuia sintetizînd alăturat o catenă ADN. Se formează un hibrid ARN-ADN de origine virală, alcătuit din genomul viral (ARN) și catena ADN nou formată. Pe acest hibrid, o altă enzimă virală, reverstranscriptaza, va sintetiza — luînd ca matriță lanțul de ADN — un lanț comple-

mentar de ADN; în final, rezultă o moleculă dublu catenară de ADN viral nou, cu structură secundară, identică ADN-ului celular, adică dublu catenar. Acest ADN viral va fi integrat în genomul celular printr-un proces enzimatic citat mai sus, în care endonucleaza taie lanțul ADN celular, pregătind astfel breșa în care se va integra ADN-ul viral, iar în final, prezența unei ligaze, permite legarea capetelor ADN-ului viral cu capetele ADN-ului celular, desăvârșind integrarea:



A = Celulă transformată de virusul simian (SV-40); B = Celulă normală gazdă; 1) Virusul realizează o fuziune cu celula B. 2) Transport de factori esențiali sau antirepresori din celula gazdă în virus. 3) Integrarea ADN-ului celulei gazdă în genomul viral. 4) Formare de particule virale infecțioase prin înmulțirea din nucleul celulei transformate și transportul virusului sau a ADN-ului viral în nucleul celulei gazdă. 5) Realizarea echilibrului calitativ și cantitativ în materiale genetice și particule virale între cele două celule A și B. 6) Punerea în libertate a particulelor virale infecțioase.

S-a demonstrat că activitatea reverstranscriptazei în formarea unui hibrid sintetic ARN-ADN, poate fi evidențiată și in vitro introducând într-un mediu de sinteză aceluia următoarele componente: genomul de ARN viral, reverstranscriptaza, un furnizor de energie, de obicei format din acid fosfoenolpiruvic, împreună cu piruvatkinaza respectivă precum și trifosfonucleotizii necesari sintezei de ADN și anume adenozintrifosfatul (ATP), citidintrifosfatul (CTP), guanidintrifosfatul (GTP) și timidintrifosfatul (TTF).

S-a constatat că hibridul sintetic obținut ARN-ADN, este tot atât de activ și de multe ori mai activ in vitro în sistemul menționat mai sus. Acești hibrizi au fost folosiți pentru determinarea activității reverstranscriptazei în diferite celule canceroase, începînd cu celulele leucemice. S-a crezut, din această cauză, că metoda poate fi folosită pentru detectarea cancerului printr-un test biochimic. Însă această presupunere nu s-a verificat deoarece ulterior s-a observat că celulele normale de mamifer conțin și ele o activitate reverstranscriptazică, atunci cînd sînt testate in vitro în sistemul care conține acid nucleic hibrid ARN—ADN. Semnificația existenței reverstranscriptazei în celula normală nu se cunoaște. Dealtfel, enzima din celula normală pare să fie diferită de enzima virală, atât din punctul de vedere al unor proprietăți fizico-chimice, cît și al antigenității, dar mai ales prin activitatea ei față de matriță. Într-adevăr, în timp ce ambele reverstranscriptaze ar putea folosi ca matriță acidul nucleic sintetic ARN-ADN, numai enzima virală ar putea folosi ca matriță de ARN viral (genomul viral).

În ceea ce privește transmiterea leucemiei în linie directă, de la părinți la descendenții imediați, dacă această problemă este lămurită la animale, transmiterea făcîndu-se pe cale ereditară, la om, un mecanism analog, deși presupus, nu este dovedit pînă în zilele noastre. Unii susțin că și în cazul leucemiei umane, transmisiunea poate fi uneori ereditară, datorită unui „provirus” constituit din ADN viral, încorporat într-un cromozom.

Concepția unui provirus, presupune existența unei entități separate de virioni și anume un acid nucleic de origine virală conținînd o informație genetică care este răspunzătoare de „transformarea” proprietăților celulei și de transferul informației virale la celulele descendente, în urma mitozei, făcînd posibilă menținerea stării de celulă „transformată” și la acestea. Această concepție a fost formulată, în scopul explicării infecției celulelor cu virusuri oncogene, urmată de transformarea celulei și de menținerea stării de celulă transformată in vitro, de multiplicarea acesteia și de apariția în final a cancerului in vivo [10].

După o ipoteză mai veche ADN-ul viral cancerigen s-ar putea reproduce întocmai după cum bacteriile lizogene asigură reproducerea unui bacteriofag, care după cum se știe este un virus ce lizează unele celule bacteriene. Într-adevăr, bacteriile lizogene transmit materialul genetic al bacteriofagului prin integrarea ADN-ului viral sub formă de „profag” în ADN-ul bacterian. După ipoteza menționată, ARN-ul viral s-ar comporta în mod analog, conducînd la formarea unui provirus de tip ADN, integrat în ADN-ul celular.

Ipoteza de mai sus, care asigură o explicație teoretică a transmiterii ereditare a virusului cancerigen, nu a fost demonstrată decît recent la păsări.

Astfel, Hanafusa a dovedit experimental [11] că embrionii de găină, în mod aparent, lipsiți de virusuri oncogene aviare sînt uneori purtă-

torii unui genom viral (provirus) explicând existența în celulele embrionilor de pui de găină, a unor antigene caracteristice învelișurilor acestor virusuri.

Alte studii au dovedit prin încrucișări între puii de găină infectați și neinfecțați, că un anumit factor genetic este transmisibil și deci moștenit, transmisiunea caracterelor ereditare, făcându-se după legile lui Mendel. Acest factor are valoarea unui caracter dominant, ceea ce arată că este fixat sau asociat unui cromozom, sub forma unui provirus.

Rezultă din cele de mai sus, că ARN-ul viral poate servi ca matriță pentru sinteza unui ADN viral; acesta, la rândul său, se fixează pe un cromozom realizând integrarea celulară, lămurită de abia în zilele noastre, explicând astfel mecanismul transmisiei ereditare a virusurilor oncogene la animale, care conțin un genom de tip ARN.

Datele citate, și care în perioada actuală au fost verificate în experiențe pe animale de laborator, deschid noi drumuri pentru studiul originii bolii canceroase, studii care nu vor lăsa să treacă prea mult timp pentru obținerea de succese, atât în privința prevenirii, cât și chiar a terapiei bolii canceroase, terapie în care substanțele medicamentoase, mai ales cele de tip antimetabolit, vor avea de jucat un rol principal.

Medicamentele anticanceroase sînt extrem de numeroase, aparținînd diferitelor clase chimice. De aceea, în vederea sistematizării studiului lor, s-a simțit nevoia unei clasificări.

Clasificarea acceptată de majoritatea autorilor, însușită și de noi, este convențională și se bazează pe proprietățile chimice și farmacologice ale diferitelor medicamente citostatice. Este evident, că în aceste condiții, clasificarea adoptată nu prezintă unitatea dorită în expresia sa științifică, dar are cel puțin avantajul de a cuprinde cu ușurință o sistematizare clară a imensului material existent.

Desigur, că ar fi fost mai științific să se adopte în această clasificare un criteriu care „să țină seama, în ultimă instanță, de acțiunea produsului respectiv la nivel molecular”, de „fundamentul biochimic existent privind modul de acțiune a noilor clase abordate”. În acest context se consideră în special „aspectul fundamental al tipului de leziune biochimică responsabilă de efectul citostatic, caracteristică și determinantă pentru proprietățile unei anumite categorii de compuși” [12], [13].

Concepția de clasificare a substanțelor citostatice prin acțiunea lor la nivel molecular, după natura leziunii biochimice responsabilă de efectul citostatic, împarte aceste substanțe în două mari categorii: 1. substanțe cu posibilități de inhibare a biosintezei acizilor nucleici; 2. substanțe cu posibilități inhibitoare a biosintezei proteice.

Interacțiunea între medicamentul cu acțiune citostatică și macromoleculele biologice, citate mai sus, poate avea loc prin mecanisme chimice diverse, stabilindu-se legături de tip ionic, covalent, legături de hidrogen etc., [13].

2.9.2. MEDICAMENTE ALCHILANTE*

Constituie clasa cea mai numeroasă de medicamente anticanceroase, caracterizate prin prezența în moleculă a unor grupări cum ar fi: bis-(2-cloretil)-amină, etilenimină, epoxid etc. Datorită acestei structuri, ele au caracter electrophil, reacționând, îndeosebi, cu substanțele ce conțin centrii nucleofili, anioni anorganici sau organici, sau cu substanțele ce conțin grupări cu electroni neparticipanți amino-, mercaptoderivați, cu funcții hidroxil etc. Acizii nucleici, în general, și acidul desoxiribonucleic A.D.N., în special, constituie materialul biologic cel mai sensibil la acțiunea agenților anticanceroși din grupa substanțelor înzestrate cu proprietăți alchilante. Atacul agentului alchilant poate avea loc asupra grupărilor funcționale din aceeași moleculă, creîndu-se legături transversale între acestea, sau asupra grupelor funcționale din molecule diferite, ducînd la apariția unor legături în cruce, proces biologic cunoscut în literatură sub denumirea de „cross linking effect”. În ambele cazuri se produce o denaturare a acidului desoxiribonucleic și a altor molecule funcționale, ceea ce provoacă tulburarea profundă a metabolismului celulei și în primul rînd dereglarea mitozei.

Întrucît celulele din țesuturile germinative precum și țesuturile neoplazice conțin o cantitate mai mare de acizi nucleici înseamnă că aceste țesuturi vor fi în primul rînd afectate de agenții alchilanți. Rezultă că această grupă de medicamente nu are o acțiune specifică asupra tumorii canceroase, influențînd, aproape în egală măsură, și alte țesuturi normale, în care diviziunea celulelor se realizează rapid. Din această cauză ele prezintă o oarecare toxicitate și administrarea trebuie judicios efectuată.

Medicamentele alchilante se mai numesc și radiomimetice, deoarece rezultatul acțiunii lor este foarte asemănător cu cel produs de radiațiile ionizante, cum ar fi razele X sau cele emise de unele elemente radioactive, radium, radioizotopi: ^{60}Co , ^{131}I etc. Iradierea în doze toxice determină asupra celulei leziuni grave, biologice și biochimice.

Tulburările datorate leziunilor biologice se caracterizează prin apariția unei dispoziții neobișnuite a cromozomilor, prin regruparea lor anormală, prin inversiunea ordinii lor de regrupare, etc., anomalii citologice care conduc la formarea de celule cu nuclei anormali.

Leziunile biochimice se datoresc ionizării moleculelor mediului aflat sub influența radiațiilor ionizante; aceste molecule prezintă centrii foarte reactivi, stabilindu-se, astfel, între acești centrii, punți de legătură intra sau intermoleculare, așa-numite legături în cruce „cross linking”, de care s-a amintit, formîndu-se molecule anormale, împiedicînd astfel multiplicarea celulelor prin denaturarea acizilor desoxiribonucleici.

* Pentru unele din medicamentele alchilante clasice, descrise în acest capitol, am folosit și cursul dactilografiat al tov. Prof. Dr. Doc. V. Zotta, căruia îi mulțumim pentru bunăvoința cu care ni l-a pus la dispoziție.

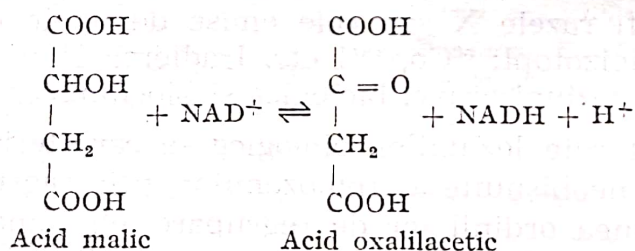
Unii mai numesc aceste medicamente și citotoxice, avînd în vedere acțiunea lor toxică mai ales asupra acidului ribonucleic (ARN), din citoplasmă, sau asupra acidului desoxiribonucleic (ADN) din nucleu.

În privința mecanismului de acțiune al alchilantelor s-au propus, după cum se va vedea în continuare, mai multe ipoteze fie ținînd seama numai de proprietățile fizico-chimice și de reactivitatea agenților alchilanți, fie luînd în considerare și factorii biologici, emițîndu-se ipoteze ce par a fi mai apropiate de adevăratul mecanism, încă neclarificat în totalitate.

Inițial s-a atribuit diferitelor enzime o acțiune de inhibiție a creșterii tumorilor, mai ales știindu-se că derivații azot-iperitați micșorează activitatea unor enzime, cum ar fi colinesteraza¹, colinoxidaza, citocromoxidaza¹ etc. De asemenea, etileniminele influențează în același sens activitatea hexochinazei¹ și a colinesterazei. Etileniminobenzochinona, agent citostatic foarte activ, micșorează cantitatea de nicotinilamidoadenidinnucleotidei (NAD)¹, produs care determină schimbări morfologice în celulele tumorale, dar, s-a demonstrat că acțiunea agenților alchilanți asupra diferitelor enzime, sau a scăderii NAD-ului, nu constituie o acțiune principală, care să explice acțiunea antitumorală a acestor derivați. Încercarea de a lega inhibarea glicolizei în tumori de creșterea acestora este discutabilă și după Schmidt, „scăderea fenomenului de glicoliză trebuie conside-

¹ Colinesteraza hidrolizează de preferință esterii colinei, fiind prezenți în cantități apreciabile în creier, nervi și hematii. În afară de această colinesterază specifică, există și o pseudocolinesterază nespecifică, care hidrolizează alți esterii, pseudocolinesteraza, se găsește în sînge, ser, ficat și pancreas.

Nicotinilamidoadenidinnucleotidul (NAD⁺), face parte din grupul reductazelor, intervenind în procesele de oxidoreducere. Face parte din structura a numeroase enzime, cum sînt malicodihidrogenaza sau lacticodihidrogenaza, acționînd, conform următoarei reacții:



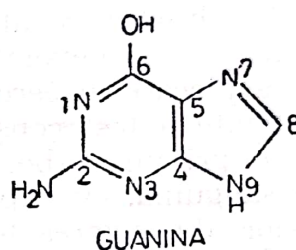
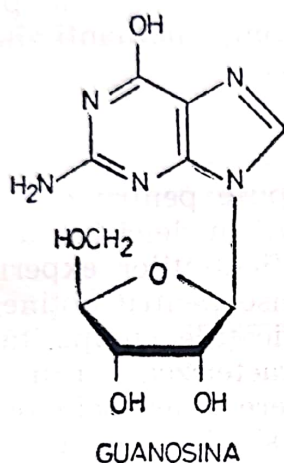
De asemenea, NAD⁺ joacă un rol important în fenomenul de respirație, intervenind datorită potențialului său redox scăzut.

Citocromoxidaza sau citocrom A3 este o enzimă ce face parte tot din clasa oxidoreductazelor, fiind singura enzimă autooxidabilă, capabilă să se oxideze sub acțiunea directă a oxigenului molecular, constituind, în lanțul respirator, ultima verigă, premergătoare formării oxigenului molecular.

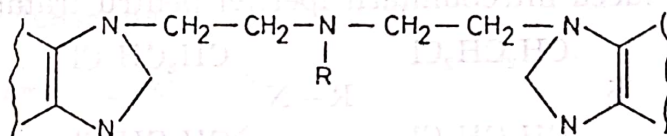
Hexochineaza este o transferază, cu acțiune asupra unor grupări ce conțin fosfor. Este enzima care transferă un rest fosforil de la ATP, ca donor de grupări fosforil, pe o hexoză, în general glucoza, ca acceptor al acestor grupări. Reacția de fosforilare a glucozei la gluco-6-fosfat este de importanță esențială pentru metabolismul glucidic, întrucît prin intermediul glucozo-6-fosfatului, glucoza poate lua diferite căi de transformare, cum sînt glicoliza, degradarea aerobă, calea acizilor uronici etc.

rată ca un fenomen secundar, ce nu poate explica efectul cancerostatic in vivo [28].

Se știe că atacul alchilanților asupra derivaților de purină are loc de regulă la atomul de azot din poziția 7, rezultând, de exemplu, 7-alkil-guanozida, care se scindează la legătura glicozidică, iar 7-alkilguanina

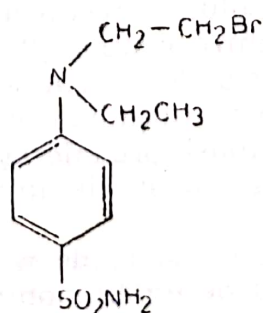


rămasă se ionizează, reacționând ca o nouă bază purinică sau pirimidinică, formînd, cu o a doua moleculă de guanină, o moleculă mai complexă, legată de agentul alchilant, de preferință bifuncțional, conform reprezentării schematice, formînd legături în cruce:

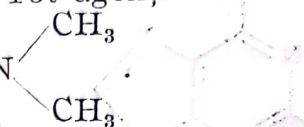


Se realizează legături între bazele celor două catene paralele ale ADN-ului, constituind între acestea o rețea. Noua modificare morfologică alterează structura normală a acizilor nucleici, avînd urmări și efecte importante, de natură diferită, cum ar fi: inhibarea sintezei ADN-ului, sciziunea macromoleculelor cu pierderi de baze purinice și pirimidinice, deci cu pierderi de substanță genetică, împerechere falsă de baze etc., și, ca rezultat final, tulburări ce se traduc prin efecte mutagene, letale pentru celulă.

Așa cum s-a menționat, legătura „cross-linking” se realizează, cu

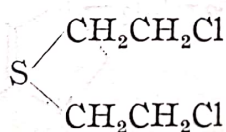


mai multe șanse de succes, cu derivații alchilanți bifuncționali. Există și unele excepții, dintre care cităm cazul N_4 -(2-brometil)- N_4 -etisulfanilamidei, produs monofuncțional, mai activ în unele forme de cancer experimental decât derivatul bifuncțional, dibromurat: N_4 -bis (2-brometil)aminosulfanilamida. De asemenea se mai citează și reacțiile de monoalchilare, caracteristice N-nitrozo-derivaților citostatici, care au proprietatea de a metila bazele din ADN și ARN. Tot agenți metilanți sînt triaze-

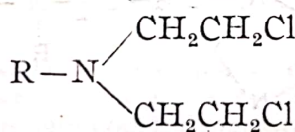
nele, cu formula generală $-R-N=N-N$ 

Există și unele mecanisme de acțiune propuse pentru diferite categorii de agenți alchilanți în interacțiune cu acizii nucleici [1], dar identificarea lor este foarte anevoioasă din cauza dificultăților experimentale.

Punctul de plecare al cercetărilor întreprinse pentru obținerea substanțelor alchilante a fost constatarea că intoxicațiile cu iperită, gaz de luptă folosit în primul război mondial, se caracterizează prin leucopenie, discrazie sanguină, cu o periculoasă reducere a leucocitelor, aplazia măduvei oaselor, distrugerea țesutului limfoid și ulcerarea tractului gastrointestinal. În timpul celui de al doilea război mondial, la un bombardament, a fost lovit în portul italian Bari un vas care transporta iperită; naufragiații, puternic intoxicați cu acest agent vezicant, au murit în câteva zile; cei cu intoxicații mai ușoare prezentau, între alte fenomene, o gravă leucopenie, confirmîndu-se observațiile anterioare. Aceste constatări au condus la ideea întrebuintării iperitei pentru tratarea leucemiilor.



Iperita



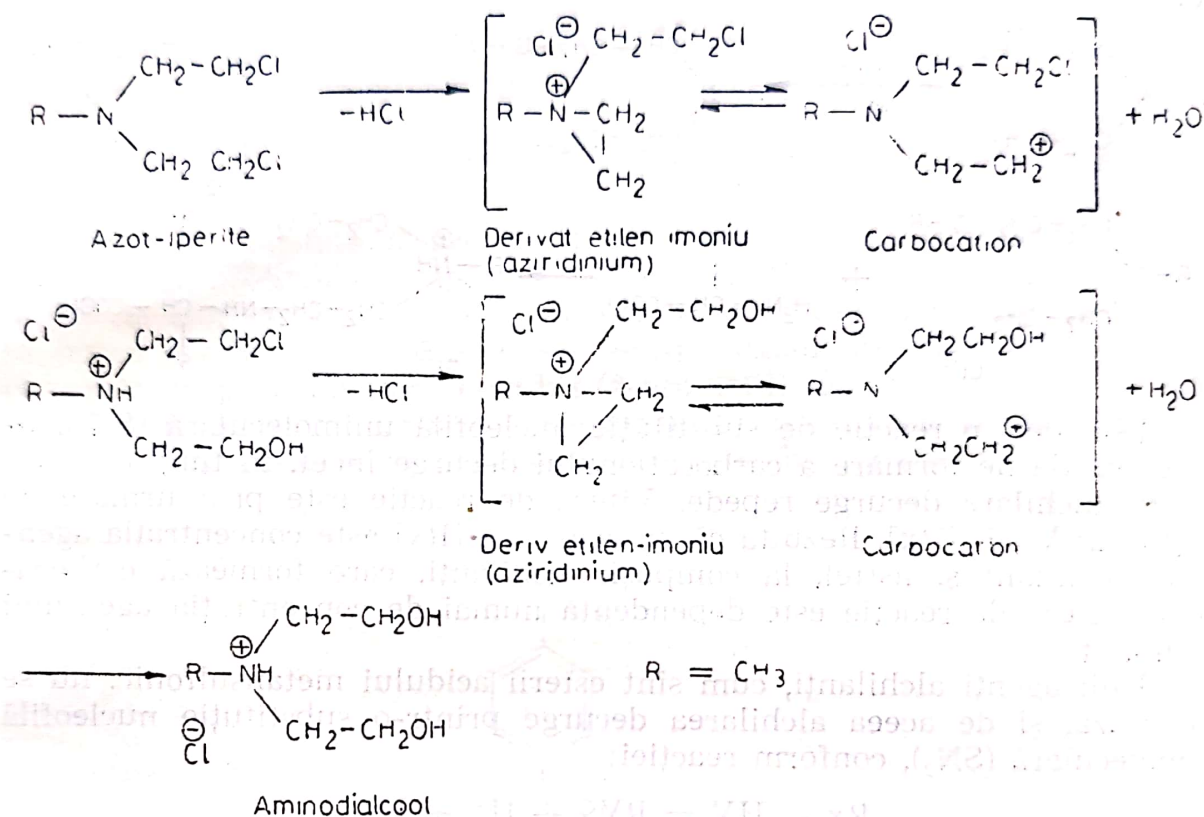
Azotiperita

Marea sa toxicitate și dificultățile de manipulare au făcut-o greu utilizabilă, dar a condus, prin analogie structurală, la azotiperitele folosite astăzi. Acțiunea toxică plasmatică și leucopenică a acestora a fost pentru prima dată semnalată de A. Gilman și colab. (1947) [1], iar studiile numeroase, efectuate și ținute secret în perioada celui de al doilea război mondial, au fost rezumate, completate și date în vileag de același cercetător.

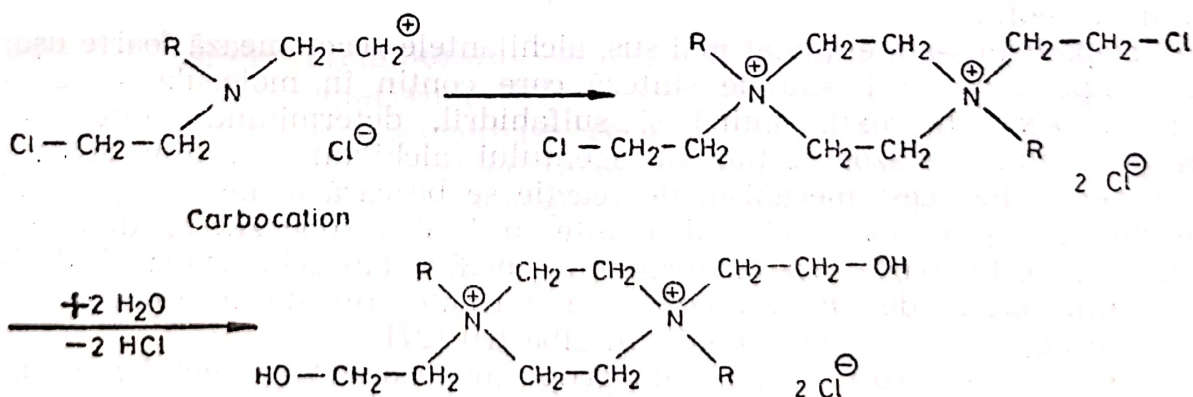
Azotiperitele, a căror formulă generală este prezentată mai sus, sînt substanțe foarte reactive. În soluție apoasă alcalină sau chiar neutră, nu sînt stabile. Mai întîi, una dintre grupele 2-cloretil se transformă intramolecular într-o grupare ciclică de etilenimoniu, cu o mare reactivitate chimică. Produsul rezultat poate reacționa energic prin intermediul unui carbocation cu numeroși compuși organici și în lipsa acestora cu apa, printr-o reacție de substituție nucleofilă unimoleculară (SN_1), pentru a forma aminoalcoolul respectiv.

În mod asemănător, datorită celei de a doua grupări 2-cloretil, are loc formarea unui nou derivat de etilenimoniu și a unui nou carbocation,

cu aceeași mare reactivitate chimică. Acesta poate reacționa la rândul său cu numeroși compuși organici, iar cu apa formează aminodialcoolul respectiv, complet lipsit de acțiune citostatică. Mecanismul chimic al comportării clormetinei este următorul:



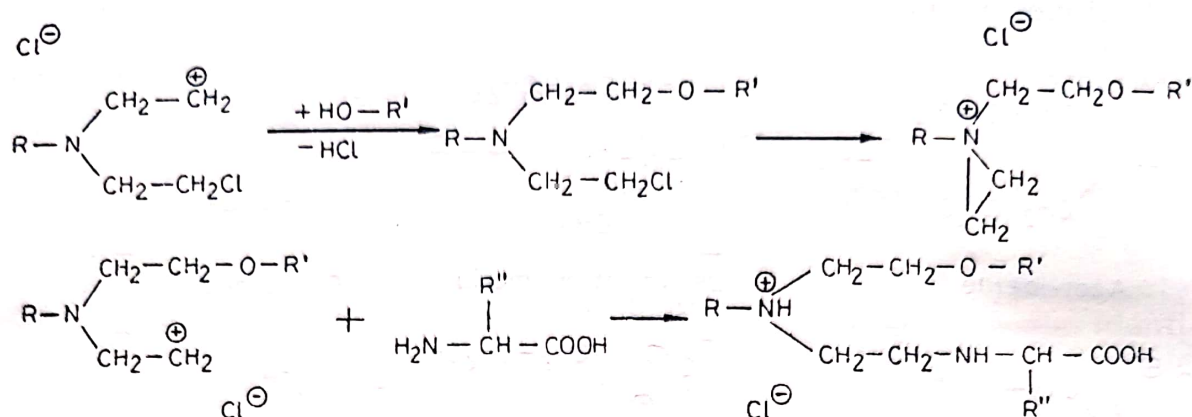
În soluție apoasă, după o altă schemă de reacție, azotiperita, prin intermediul carbocationului, se poate dimeriza cu formarea unor derivați de piperazină, de asemenea inactivi:



Datorită acestor reacții de hidroliză, azotiperitele nu se pot păstra în soluții apoase și deci nu se vor dizolva în apă decât în momentul întrebuințării.

Azotiperitele acționează în organism printr-un mecanism similar cu cel prezentat mai sus. Ionii de etilenimoniu, și în special carbocationii

formați, fiind foarte reactivi, intră în reacție cu grupele funcționale, posedând electroni neparticipanți, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$, ale acizilor nucleici și în general ale proteinelor, conform următoarelor reacții:



Este deci o reacție de substituție nucleofilă unimoleculară (SN_1), în care reacția de formare a carbocationului decurge încet, în timp ce reacția de alchilare decurge repede. Viteza de reacție este prin urmare de expresia: $V = k_1[\text{Rx}]$. Rezultă că, în acest caz, $[\text{Rx}]$ este concentrația agentului alchilant și astfel, la compușii alchilanți, care formează carbocationi, viteza de reacție este dependentă numai de concentrația agentului alchilant.

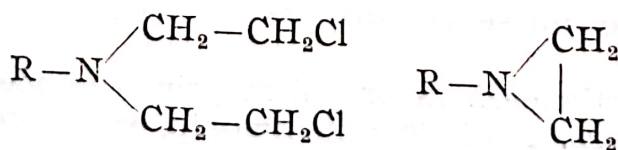
Unii agenți alchilanți, cum sînt esterii acidului metansulfonic, nu se ionizează, și de aceea alchilarea decurge printr-o substituție nucleofilă bimoleculară (SN_2), conform reacției:



în care Rx este agentul alchilant, iar HY este compusul alchilat. În acest caz, viteza de reacție este dată de expresia $V = k[\text{Rx}][\text{HY}]$ și este dependentă atât de concentrația agentului alchilant cît și de concentrația agentului nucleofil.

După cum s-a menționat mai sus, alchilantele reacționează foarte ușor cu compușii naturali sau de sinteză care conțin în molecula lor grupe carboxil, hidroxil, amină și sulfahidril, determinînd caaternizarea atomului de azot terțiar al agentului alchilant, conform reacției precedente. Pe acest mecanism de reacție se bazează o metodă generală de identificare a substanțelor alchilante cu 4-(4'-nitrobenzil) piridina, reactiv care este foarte repede alchilat în mediu slab acid. După alcalinizare, din bazele de amoniu cuaternar formate, rezultă un compus cu structură chinonică, intens colorat în albastru [27].

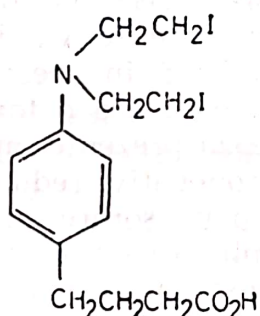
Cei mai numeroși compuși din grupa medicamentelor alchilante sînt derivați de bis-(2-cloretil)-amină și derivații de aziridină, ale căror formule generale sînt:



O importanță deosebită în acțiunea farmacodinamică a acestor compuși o are natura radicalului (R), el influențând, pe de o parte, distribuția și metabolizarea produsului în organism, iar, pe de altă parte, bazicitatea atomului de azot și, legat de aceasta, reactivitatea întregii molecule.

Printre elementele care pot influența bazicitatea moleculei și implicit reactivitatea chimică a azotiperitei, se menționează halogenii, grupările metoxil, nitro, amino, acidul fosforic etc. Reiese din cele de mai sus că o substanță poate să fie înzestrată cu acțiune anticanceroasă numai dacă este posesoare, prin ea însăși sau prin metaboliții ei, a unei reactivități chimice evidente.

Marea majoritate a azotiperitelor existente sînt caracterizate prin prezența în moleculă a grupării cloretilamină. S-a încercat înlocuirea atomului de clor cu alți halogeni, uneori cu rezultate promițătoare, fără a se putea stabili o regulă generală. Astfel, există exemple cînd derivați ce conțin grupări funcționale ca bis (2-brometil) sau bis(2-iodetil) sînt mai activi decît derivații clorurați corespunzători, după cum există, exemple, cazul clorambucilului iodurat sau acid 4-p- bis (2-iodetil) aminofenil-



butiric mai puțin activ decît clorambucilul. În altă ordine de idei, 2-fluoretilaminele, foarte puțin reactive chimic și deci considerate aproape inactive biologic, constituie un caz interesant, în sensul că primul termen al seriei, bromhidratul de 2,2'-difluorodietilamina, $\text{Br}^{\ominus} \text{H}_3\text{N}^{\oplus} (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F})_2$, este dotat cu activitate anticanceroasă. Exemple contradictorii de acest fel sînt numeroase, ceea ce confirmă imposibilitatea de a stabili o regulă precisă privind raportul dintre substituția cu halogeni a azotiperitelor și activitatea biologică a compuşilor rezultați.

Avînd la bază teoria lui H. Druckrey, care stabilește că un medicament alchilant trebuie să aibă în moleculă o fracțiune de transport și o alta activă, s-au obținut o serie de produși în care o fracțiune din moleculă provine de la o moleculă prezentă în mod normal în organism, și care are rol deosebit în sinteza acizilor nucleici și în general în metabolismul celulelor în diviziune. În acest scop s-au folosit radicali proveniți de la aminoacizi, steroli, hormoni, baze pirimidinice și purinice etc., obținîndu-se o serie de medicamente, care se localizează cu predilecție la nivelul țesuturilor neoplazice, unde își exercită acțiunea alchilantă.

Concepția aceasta foarte fecundă, a stat la baza sintezei unui număr foarte mare de derivați ai azotiperitei, lucrările extinzîndu-se și la alte

molecule transportoare, care nu se găsesc în mod normal în organism, după cum se va vedea în continuare.

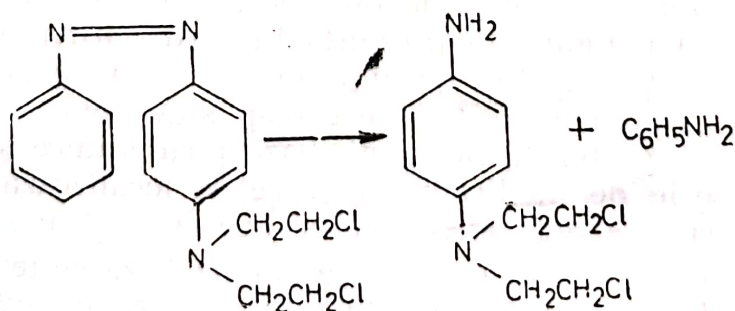
Din punct de vedere al reactivității chimice, deci și al vitezei de ionizare, substanța bazică cea mai reactivă chimic și farmacologic este metil-bis(2-cloretil)-amina sau mustargenul.

Acțiunea citotoxică a acestuia se repartizează pe toate țesuturile, iar descompunerea lui este rapidă în contact cu umorile apoase ale organismului, ceea ce face ca o mică cantitate din produsul administrat să ajungă la nivelul țesutului canceros, neputându-se obține efecte multumitoare în combaterea cancerului.

Datorită bazicității puternice a moleculei, reactivitatea chimică exagerată a unor compuși alchilanți a impus, pentru evitarea inconvenientului semnalat, realizarea de derivați activi biologic, dar mai puțin reactivi, prin alegerea corespunzătoare a unor molecule purtătoare, în așa fel încât gruparea azotiperitică să poată ajunge cât mai puțin degradată pînă la țesutul canceros, asupra căruia trebuie să acționeze. Este vorba deci, de o întârziere a degradării rapide în organism a compușilor alchilanți și implicit de o încetinire a reactivității chimice pe parcurs, înainte de a atinge organul țintă, în care se va desfășura activitatea anticanceroasă. Prima substanță realizată în această concepție a fost mitomenul, N-oxidul mustargenului, care are o toxicitate mult mai mică decât clormetina. Aceasta se datorează prezenței atomului de oxigen, care, prin caracterul său puternic electronegativ, reduce bazicitatea moleculei, constatîndu-se, în același timp, o micșorare substanțială a reactivității atomilor de clor, urmată de diminuarea toxicității și chiar a activității farmacodinamice. Mitomenul constituie forma latentă a mustargenului, fiind activat in vivo prin reducere enzimatică.

Cu toate că toxicitatea mitomenului este foarte mult scăzută, în comparație cu aceea a unor medicamente alchilante obișnuite din această serie, nici acest compus nu a constituit un progres evident în terapia anticanceroasă, întrucît produce leziuni medulare. Legarea grupărilor reactive, bis-(2-cloretil)-amină și aziridină de un nucleu aromatic sau de alte grupări atrăgătoare de electroni, conduce la compuși cu o toxicitate redusă, datorită scăderii bazicității atomului de azot și deci și a reactivității, obținîndu-se astfel cele mai active medicamente alchilante.

Tot printr-o reducere enzimatică, in vivo, se explică activitatea antitumorală a unor azoderivați, lipsiți de activitate antitumorală ca atare, dar activi prin metaboliții lor:



Într-adevăr N,N'-bis(2-cloretil)-p-fenilazoanilina, inactivă, este transformată în organism, printr-un proces de metabolism reductiv în N,N-bis(2-cloretil)-p-fenilendiamina, veritabilul metabolit activ.

Amidele, în general slab reactive chimic și deci cu o activitate anti-tumorală redusă, în organism sînt supuse unei operațiuni de hidroliză enzimatică și transformate în derivați activi. Este cazul N,N-bis(2-cloretil)-p-acetilanilidei, care, prin hidroliză enzimatică, se transformă în N,N-bis(2-cloretil)-p-fenilendiamină.

Din punct de vedere al menținerii unei activități mai lente pînă la țesutul tumoral, ciclofosfamida — medicament de mare succes, în tratamentul cancerului — suferă, o serie de modificări metabolice complicate, ce necesită atît procese de oxidare cît și de hidroliză, pînă la formarea metabolitului final activ.

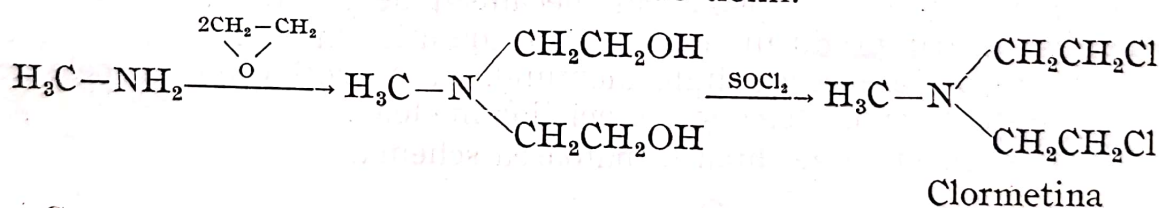
Mecanismul de acțiune al agenților alchilanți, expus anterior, vizează azotiperitele, diepoxizii, etileniminele etc. și se bazează pe capacitatea de a alchila centre nucleofile din macromoleculele de proteine și de acizi nucleici.

Interferența agenților alchilanți cu acizii nucleici conduce la o stabilitate micșorată a acestora, la o distorsiune sau la o blocare a centrilor lor și chiar la o rupere a moleculei, toate aceste „accidente” avînd repercusiuni esențiale asupra țesutului atacat, asupra întregului organism.

2.9.2.1. Derivați ai 2-cloretilaminei.

2.9.2.1.1. *Clormetina* (D.C.I.) *Mustargen*, *Mecloretamina*, *iperita cu azot*, HN_2 , *bis*-(2-cloretil)-*metilamina*, este capul de serie al acestor medicamente. Se folosește sub formă de clorhidrat, produs cristalin, cu P.t. 110—115°, solubil în apă, alcool și acetonă, la cald. Soluțiile apoase au un pH cuprins între 3 și 4.

Se obține prin tratarea metilaminei cu oxid de etilenă și clorurarea metildietanolaminei rezultate cu clorură de tionil.



Compusul are acțiune citotoxică remarcabilă, împiedicînd diviziunea nucleului, intervenind în mecanismele fundamentale de creștere. Inhibă mitoza și diviziunea celulară în toate țesuturile germinative, inhibă activitatea proliferativă și duce la fenomene de regresie a unor țesuturi neoplazice, în special a limfoamelor maligne și a carcinoamelor bronșice nediferențiate, în dozele de 0,1 mg/kgcorp, $\text{DL}_{50}=1,6$ mg/kgcorp. Trebuie administrat cu prudență deoarece acțiunea citotoxică pe care se bazează acțiunea terapeutică se poate extinde și asupra celulelor normale și în special asupra măduvei osoase.

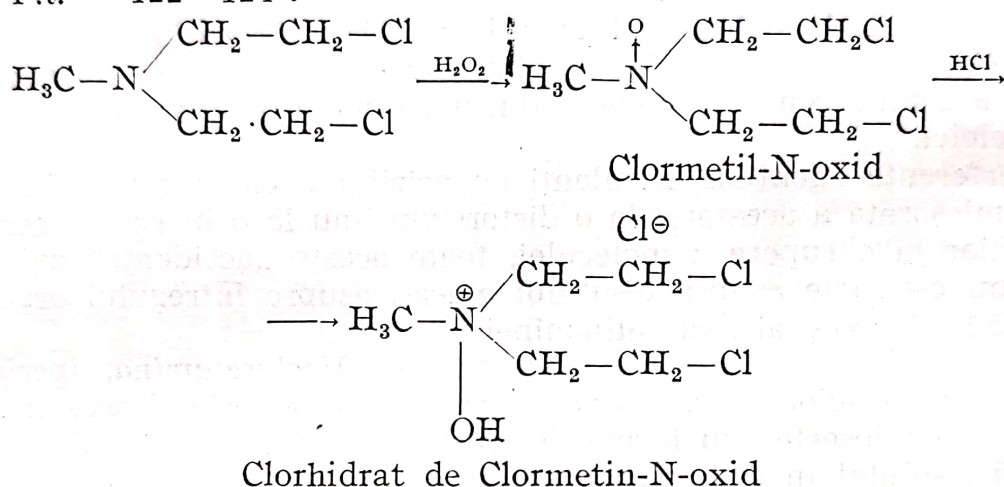
Produsul se administrează intravenos, și din cauza acțiunii sale vezicante locale se recomandă ca injectarea să se facă printr-un tub de cauciuc prin care se efectuează, în același timp, o perfuzie intravenoasă de soluție izotonică de clorură de sodiu, pentru a micșora concentrația pro-

dusului la intrarea lui în venă. Poate provoca tulburări digestive, vomă, febră, leucopenie.

Acest medicament trebuie manipulat cu foarte multă atenție, deoarece atât pulverea cât și soluția au acțiune vezicantă, fiind puternic iritante asupra mucoaselor nazale și oculare.

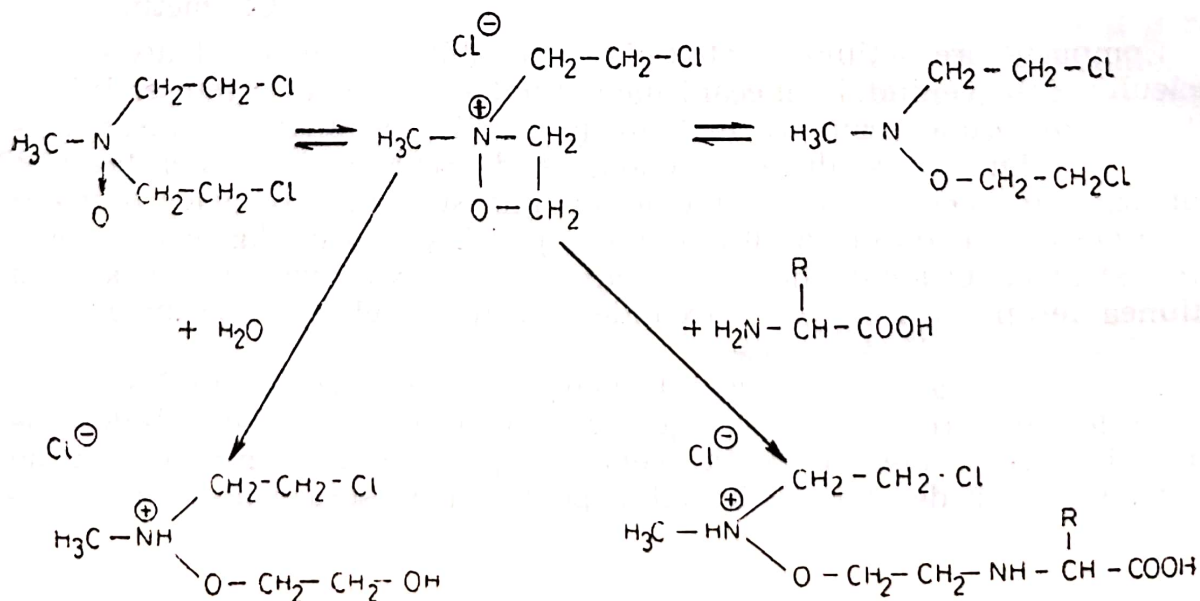
Clormetina se condiționează în fiole de 5 ml, fiecare conținând 5 mg substanță, soluția injectabilă preparându-se în momentul administrării.

2.9.2.1.2. *Clormetin-N-oxidul (D.C.I.), Mitomen, Mitromin, N-oxidul azotiperitei*, obținut prin tratarea azotiperitei cu perhidrol și anhidridă acetică în soluție eterică; are o toxicitate foarte mult redusă, în timp ce acțiunea antitumorală este păstrată. Se folosește sub formă de clorhidrat, compus alb, cristalin, pulverulent, cu P.t. = 110°, solubil în apă, picrat, P.t. = 122—124°.



Acțiunea acestui produs este atribuită numai în parte reducerii la azotiperită de la care provine. Transformarea N-oxidului într-un ion ciclic de oximoniu se face printr-un mecanism de reacție asemănător cu cel descris pentru produsul anterior, în condiții similare. Acest ion de oximoniu are o mare reactivitate alchilind, ca și azotiperita, grupele active ale substanțelor proteice și ale acizilor nucleici.

În apă se inactivează după următoarea schemă:



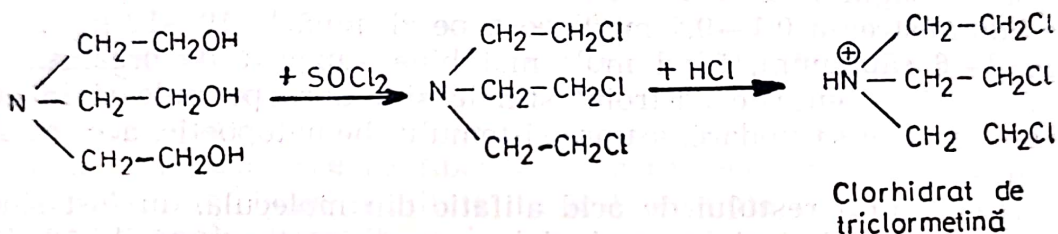
Clormetin-N-oxidul este întrebuințat în special în tratamentul leucemiei cronice și acute și în cancerul mamar.

Se administrează oral, intravenos sau intraperitoneal, 1- mg/kgcorp, doza uzuală fiind de 50 mg pe zi, ajungându-se la doza totală de 600—700 mg.

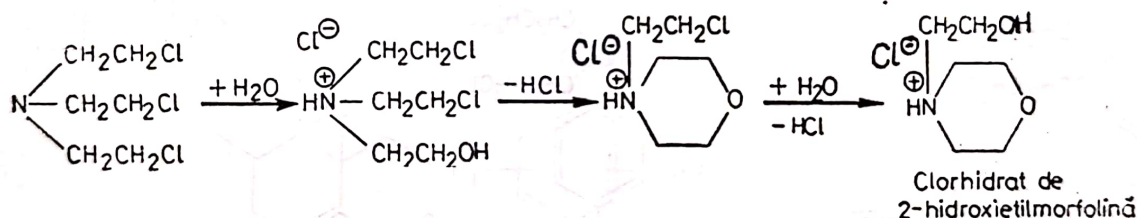
Trebuie administrat cu grijă, deoarece, ca și compusul precedent, poate produce tulburări digestive, vomă, febră și leucopenie.

2.9.2.1.3. *Triclormetina* (D.C.I.), *Sinalost*, *Trimitan*, NH_3 -*tris*(2-cloretil)-*amina*). Teoretic rezultă prin înlocuirea radicalului metil din molecula clormetinei, cu o a treia grupă 2-cloretil. Este un produs uleios, cu miros de fructe, foarte puțin solubil în apă, mult mai solubil în solvenții organici obișnuiți. P.f. = 83° la 3 mm Hg. Se folosește clorhidratul, care este o pulvere cristalină, cu P.t. = 131°, ușor solubilă în apă și în alcool.

Se obține prin acțiunea clorurii de tionil sau a pentaclorurii de fosfor asupra trietanolaminei:



Prin încălzire la reflux în apă, produsul hidrolizează, cu formarea clorhidrat de triclormetină, în final, a clorhidratului de 2-hidroxi-etilmorfolină; au putut fi izolați și unii produși intermediari ai reacției:

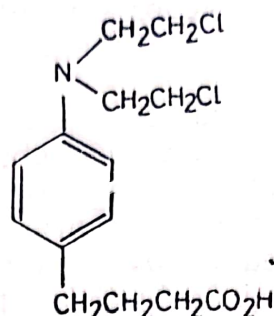


Produsul are acțiune citotoxică puternică și a fost indicat în special în boala Hodgkin, limfosarcom și leucemie cronică, în doze care nu trebuie să depășească 6 mg pe zi, intravenos. Se administrează cu foarte mare prudență și sub control riguros, fiind foarte toxic. Poate provoca șocuri, tahicardie, tulburări digestive, vomă, reacții cutanate, astenie pronunțată și modificarea formulei sanguine, care trebuie constant controlată, atât în timpul, cât și după tratament.

Deși este un medicament depășit, a fost menționat deoarece este unul dintre primele medicamente din această serie utilizate în combaterea cancerului; s-a condiționat sub formă de clorhidrat, fiecare fiolă de 5 ml conținând 5 mg de produs, pulvere uscată, soluția preparându-se în momentul întrebuințării.

2.9.2.1.4. *Clorambucil* (D.C.I.), *Leukeran*, *acidul p-bis*-(2-cloretil)-*aminofenilbutiric* este un compus cristalin, cu P.t. = 63°. Cu acizii mi-

nerali formează săruri solubile, care însă se descompun ușor; cu alcalii sărurile sînt mult mai stabile.



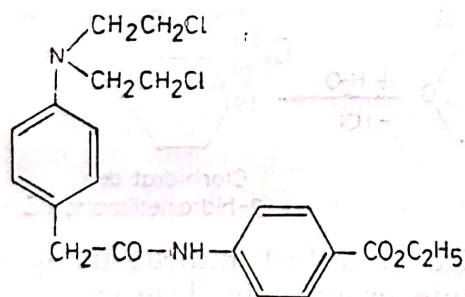
Se întrebuițează, fie ca atare, oral, în drajeuri a 2 și a 5 mg, fie sarea de sodiu, în administrare intravenoasă.

Au fost obținute rezultate bune în leucemia limfatică, mielomul multiplu, boala Hodgkin, cancerul mamar și cancerul ovarian.

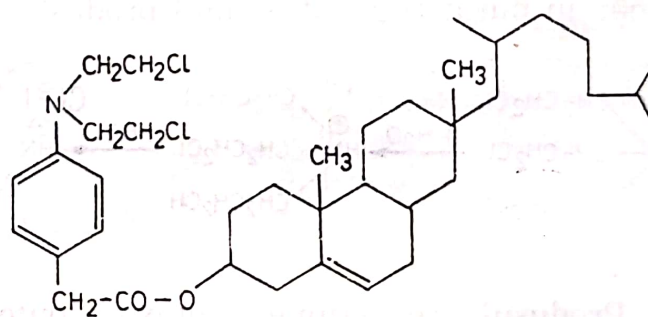
Se administrează 0,1—0,2 mg/kgcorp pe zi, pînă la 10—12 mg zilnic, timp de 3—6 săptămîni, fiind mult mai bine suportat de organism; în aceste condiții tulburările gastrointestinale sînt aproape nule și în ceea ce privesc efectele secundare, asupra sistemului hematopoetic, acestea sînt mult mai mici.

Scurtînd lanțul restului de acid alifatic din moleculă, au fost sintetizați derivați N-acilați ai anestezinei la care prezența grupărilor 2-clor-etilamină, responsabile de acțiunea citotoxică, și a unui anestezic local, s-a dovedit deosebit de inspirată.

2.9.2.1.5. Fenastezina



FENASTEZINA



FENESTERINA

Prin grefarea grupărilor 2-cloretil pe purtătorii biologici activi, cum sînt aminoacizii, vitaminele sau steroizii, s-a ajuns la compuși cu spectru de acțiune mai larg. În acest sens, păstrînd același suport acid al grupărilor 2-cloretil, din compusul precedent, a fost sintetizat un ester al colesterolului, fenesterina.

2.9.2.1.6. *Fensterina*, foarte bine tolerată de organism. Este de asemenea unul dintre citostaticele mai noi la care introducerea nucleului steroic a rezultat în urma unor inspirate raționamente chimioterapice.

2.9.2.1.7. *IOB-82*, acidul 3-bis-(2-cloretil)-amino-4-metilbenzoic, sintetizat împreună cu o serie de izomeri, la Institutul de Oncologie Bucu-

rești [29]. Ipoteza de lucru adoptată s-a bazat pe principiul conform căruia unul din factorii structurați, care contribuie la îmbunătățirea efectului terapeutic al azotiperitelor aromatice este prezența în moleculă a unei funcțiuni chimice „compatibile biologic” și care prezintă un puternic efect — M și/sau — I. Sporirea selectivității compusului de sintetizat, ar rezulta din reducerea reactivității restului de azotiperită și din creșterea posibilităților de interacțiune între medicament și receptor.

Funcția chimică aleasă pentru a îndeplini un astfel de rol a fost gruparea carboxil, pe baza următoarelor considerații:

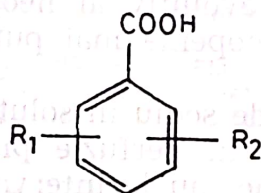
Azotiperitele acizilor arilcarboxilici și aralchilcarboxilici, de exemplu acidul 4-[p-bis(2-cloretil)aminofenil] butiric, au o activitate puternică atât față de o serie de tumori experimentale, cât și în cercetările terapeutice. Gruparea carboxil conferă acidului 4-[p-N,N-bis(2-cloretil)-aminofenil] butiric o selectivitate crescută pentru proteine.

Difuzia prin membranele celulare pare să fie favorizată de gruparea carboxil neionizată.

În această serie de derivați ai acidului benzoic s-a constatat că azotiperitele respective, deși au o reactivitate chimică slabă, au o activitate antitumorală deosebit de mare, ceea ce a sugerat atribuirea proprietăților de „transportor” acizilor amino-benzoici N-substituiți.

S-au sintetizat zece azotiperite izomere, derivați ai acidului metilbenzoic; cele mai bune rezultate au fost obținute cu acidul 3-[N,N-bis(2-cloretil)amino] -4-metilbenzoic, cu comportare farmacologică foarte promițătoare pentru cercetările clinice. Este interesant de observat că gruparea azotiperită se află în poziția meta față de funcția carboxil, ceea ce concordă cu datele cunoscute din literatură.

În tabelul următor figurează azotiperitele derivați ai acidului metilbenzoic, $C_{12}H_{15}O_2NCl_2$:

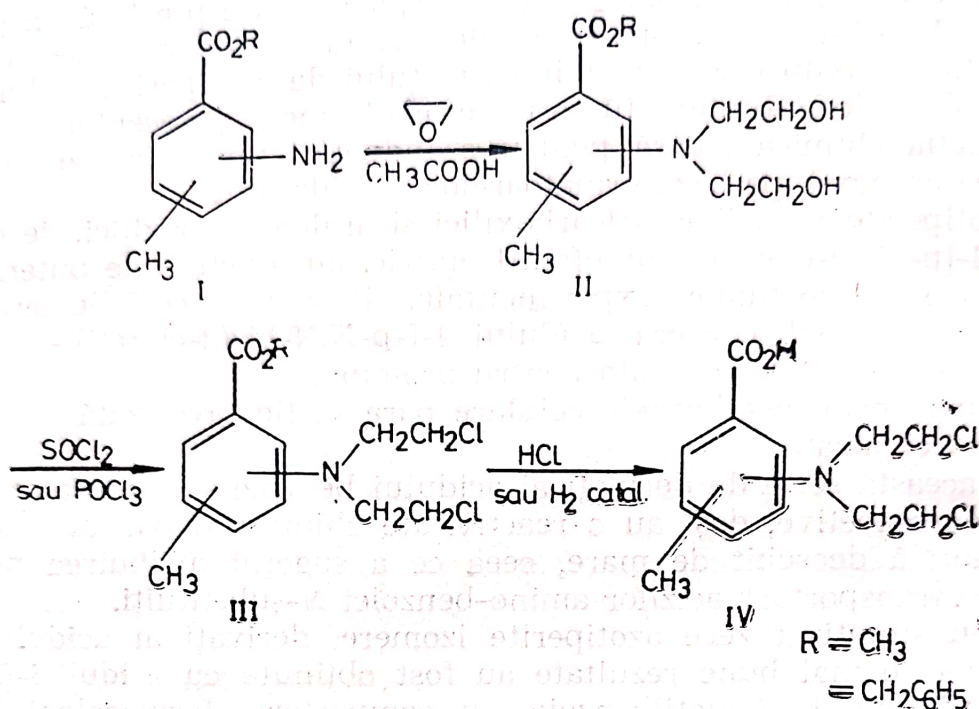


Substanța	R ₁	R ₂	R — %	Pt.
IV a	2-CH ₃	3-NM	81	89 — 90°
IV b	2-CH ₃	4-NM	67	171 — 173°
IV c	2-CH ₃	5-NM	62	128°
IV e	3-CH ₃	2-NM	23	79 — 80°
IV f	3-CH ₃	4-NM	31	126 — 127°
IV g	3-CH ₃	5-NM	64	179 — 181°
IV h	3-CH ₃	6-NM	78	77 — 78°
IV i	4-CH ₃	2-MN	48	120 — 122°
IV j	4-CH ₃	3-MN	92	118 — 119°

NM = N (CH₂CH₂Cl)₂

(după I. Niculescu-Duvăz și colab.) [29]

Pentru sinteza acestor derivați se pleacă de la esterii acidului aminometilbenzoic (I), care se hidroxietilează (II) cu oxid de etilen, în acid acetic glacial, și apoi se trece în derivații clorurați cu clorură de tionil



sau cu oxiclорură de fosfor (III). Esterul III se hidrolizează cu acid clorhidric concentrat la reflux și se transformă în azotiperita (IV) căutată [29].

Produce regresii tumorale în neoplasmele mamare și ovariene, sarcoame, mieloame și boala Hodgkin. Oprește de asemenea, pentru perioade de timp variabile, procesul evolutiv al neoplasmelor pulmonare și hepatice. Produce o leucotrombopenie mai puțin accentuată decât alte alchilante.

Se întrebuițează sarea de sodiu în soluție de polietilenglicol, care se poate administra intravenos, în perfuzie prelungită intraperitoneal, intrapleural, intralimfatic, zilnic sau la intervale de 2—10 zile, în doze de 50—200 mg pentru o dată, doza totală fiind cuprinsă între 400 și 1200 mg. Tratamentul poate fi asociat cu alte citostatice sau cu roentgenterapie. Durerile care pot apare la locul de injectare, dispar după introducerea a 1—2 ml soluție 1% procaină.

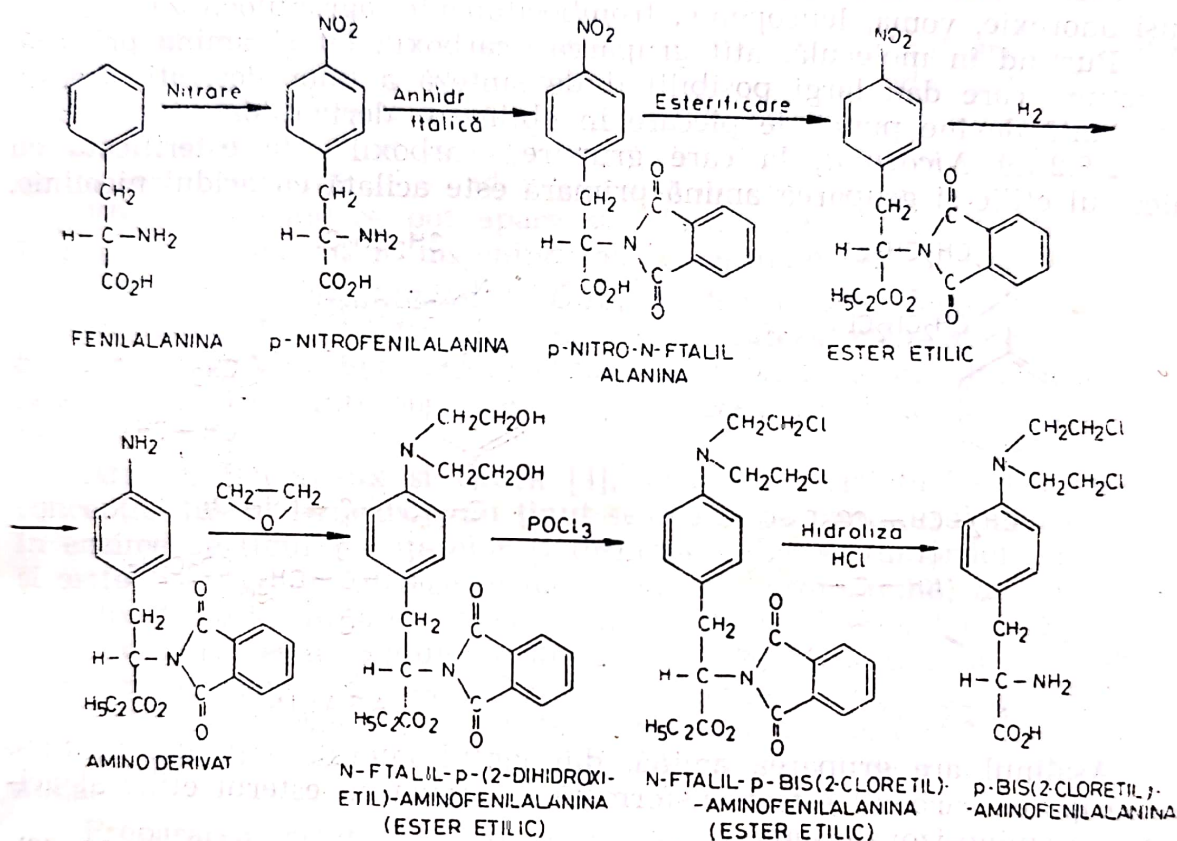
Grefind grupările active la un rest de aminoacid, Larionov și colab. [3] în U.R.S.S., în 1955, și Bergel Stock [2] în Anglia, în același an, au sintetizat un produs la care aminoacidul purtător al grupărilor 2-cloretil este fenilalanina.

2.9.2.1.8. *Melfalan (D.C.I.), Sarcolizina, p-bis-(2-cloretil)-aminofenilalanina*. Acest medicament a fost sintetizat în U.R.S.S. pe baza concepției lui L.F. Larionov, după care aminoacizii, ca produși cu rol important în metabolismul celular, ar putea constitui molecule suport pentru grupările citotoxice. Bazați mai mult pe rezultatul unor cercetări clinice, după ce au studiat o serie de acizi aril-alchilcarboxilici, cercetătorii britanici au

sintetizat aceeași moleculă; în Marea Britanie produsul este cunoscut sub numele de melfalan, și reprezintă izomerul levogir, în U.R.S.S., sub denumirea de sarcolizină, se întrebuintează racemicul respectiv. Izomerul dextrogir este aproape lipsit de activitate antitumorală.

Melfalanul este o pulvere cristalină, P.t. = 182—183°, $[\alpha_D^{22}] = -31,5^\circ$ (c = 0,67, metanol), solubilă în etanol, propilenglicol, insolubilă în apă.

Se prepară după următorul șir de reacții, plecând de la fenilalanină:



Fenilalanina se nitrează cu amestec sulfonitric obținându-se p-nitrofenilalanina cu un randament de peste 80%; se blochează gruparea amină prin tratare cu anhidridă ftalică, conducând astfel la p-nitro-N-ftalilfenilalanina, produs care se transformă în ester etilic, prin esterificare obișnuită, în mediu de acid clorhidric. Esterul etilic se reduce catalitic, în prezență de paladium — CaCO_3 , la derivatul aminat. Acesta, cu oxidul de etilen, formează esterul etilic al N-ftalil-bis-(2-hidroxietil)-aminofenilalaninei, care prin clorurare cu POCl_3 în mediu de benzen, se transformă în esterul etilic al N-ftalil-p-bis(2-cloretil)-aminofenilalaninei, produs care prin hidroliză în mediu de acid clorhidric trece în ($\pm$) p-bis(2-cloretil)-aminofenilalanină sau sarcolizină, cu un randament final, în bază, de circa 37% față de fenilalanina luată în lucru. Baza obținută se transformă în clorhidrat.

Sarcolizina este activă în unele forme de cancer obținându-se rezultate satisfăcătoare mai ales în seminoame, tumori formate pe testicule

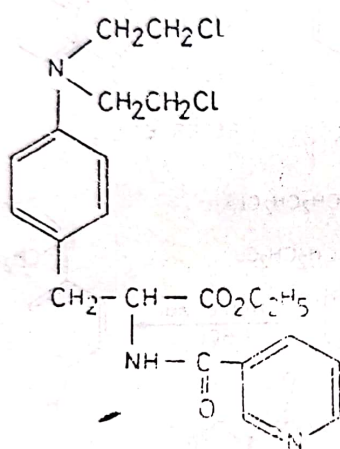
sau ovare, în mielom multiplu, în malignizarea sistemului limfatic (reticulosarcom), în cancerul hepatic și în câteva alte forme de cancer.

Sarcolizina se poate administra oral, intravenos, intraperitoneal și intraarterial. Se administrează oral 30—50 mg săptămânal, fracționat după indicația medicului, pînă la o doză totală de 125 la 250 mg; după 30—45 zile de pauză, tratamentul poate fi reluat. Se condiționează în compri-mate conținînd 10 mg de clorhidrat de p-bis-(cloretil)-aminofenilalanină.

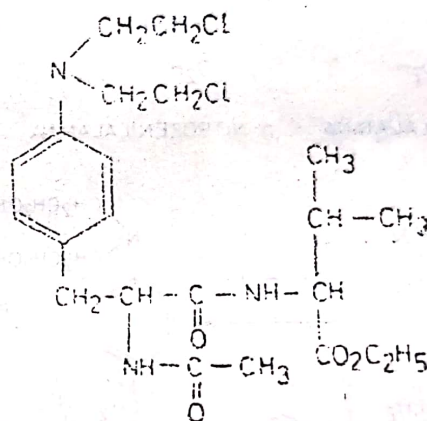
Melfalanul este mai puțin toxic decît alte citostatice, dar produce to-tuși anorexie, vomă, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză etc.

Purtînd în moleculă, atît gruparea carboxil, cît și amina primară, funcțiuni care dau largi posibilități de sinteză a unor derivați, această substanță devine punct de plecare în obținerea derivaților:

2.9.2.1.9. *Nicozinul*, la care gruparea carboxil este esterificată cu alcoolul etilic și gruparea amină primară este acilată cu acidul nicotinic.



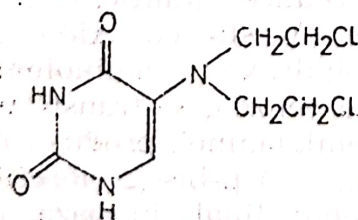
NICOZIN



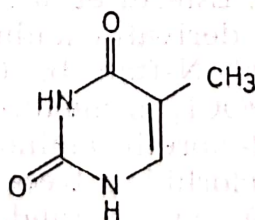
ASALIN

Asalinul are gruparea amină, din lanțul lateral, acilată, în timp ce gruparea carboxil este transformată în amidă cu esterul etilic al aci-dului α -amino-izovalerianic.

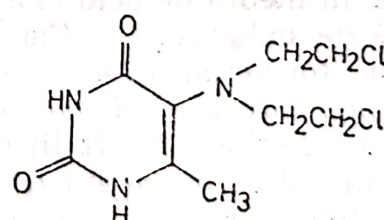
2.9.2.1.10. *Uramustinul (D.C.I.), Uracil-mustard, Uralcillost, 5-bis-(2'-cloretil)-aminouracilul*. Grupările active 2-cloretil sînt grefate pe un su-port, care interferează biosinteza normală a acizilor ribonucleici și de-soxiribonucleici. Suportul, avînd o structură analogă cu timina, blo-chează formarea normală și utilizarea acesteia în sinteza acizilor nucleici.



URAMUSTIN



TIMINA



DOPAN

Cristale greu solubile în apă, P.t. = 206° (desc). Compusul este activ în leucemia limfoidă cronică, limfom malign și boala Hodgkin.

Se administrează oral 1—2 mg în prima și a doua zi, 3—5 mg în următoarele șapte zile, după care se administrează o doză de întreținere de 1 mg pe zi. Ca efecte secundare pot apare greață, diaree, dermatite, stări nervoase.

2.9.2.1.11. *Dopanul*, 6-metil-5-bis(-2-cloretil)amiouracil, este derivatul 6-metilat al compusului precedent, cu P.t. = 176—179°; este mai bine suportat de organism.

Cristale practic insolubile în apă rece, acetonă, benzen, ușor solubile în alcool.

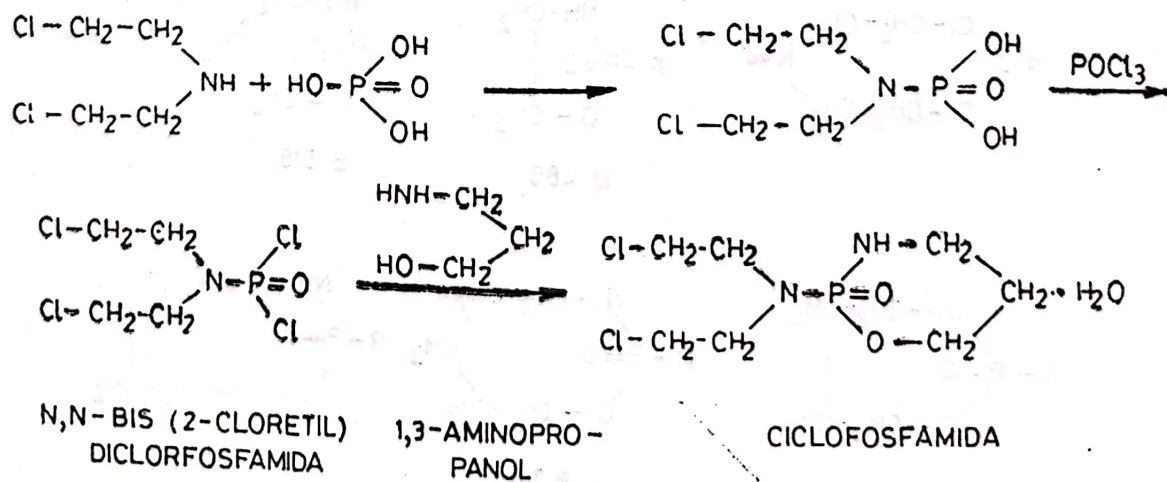
Dopanul este activ în mieloleucoza cronică, în limfogranulomatoza și reticulosarcom. Doza zilnică este de 10—12 mg, administrându-se la patru, cinci zile, pentru combaterea mieloleucozei; în cursul unui tratament nu se poate trece peste doza totală de 80 mg. În celelalte forme de cancer, medicamentul se administrează în condiții similare.

Efectele secundare pot apare sub formă de grețuri și vărsături la începutul tratamentului, devenind mai accentuate către sfârșitul lui.

2.9.2.1.12. *Ciclofosfamida* (D.C.I.), *Clafen* (D.R.), *Endoxan*, 1-bis-(2-cloretil)-amino-1-oxo-2-aza-5-oxafosforidina, esterul ciclic al acidului *N,N*-bis-(2-cloretil)-*N'*-(3-hidroxiopropil)-fosfodiamida. Este una din substanțele cele mai frecvent întrebuințate în combaterea diferitelor forme de cancer.

Arnold, Bourceaux și Brock [4], sintetizând ciclofosfamida pe baza concepției lui H. Druckrey, au ținut seama și de conținutul foarte ridicat în enzime de tipul fosfatazelor și fosfamidazelor al tumorilor canceroase și astfel s-au gândit să lege gruparea bis-(2-cloretilamină) de elementele acidului fosforic. În acest mod, în afară de reducerea bazicității moleculei de către restul acidului fosforic, fosfamida rezultată ar fi constituit forma de transport, forma sub care medicamentul se acumulează la nivelul țesuturilor canceroase. Autorii germani au sintetizat în jur de o mie de produși, dintre care cel mai valoros s-a dovedit a fi ciclofosfamida.

Prepararea ciclofosfamidei se realizează prin condensarea azotipertei cu acidul fosforic obținându-se: *N,N*-bis(2-cloretil)-fosforamida, care,



prin clorurare, trece în N,N-bis-(2-cloretil)-diclorfosfamida; aceasta se condensează cu 1,3-aminopropanolul și se obține ciclofosfamida [4].

Cristalizează cu o moleculă de apă, formînd un monohidrat, P.t. = 41—45°, solubil în apă în proporție de 40%, ușor solubil în alcool, benzen, etilenglicol, tetraclorură de carbon, greu solubil în acetonă și eter.

Spre deosebire de toți ceilalți derivați alchilanți din această grupă, ciclofosfamida este cel mai puțin toxic, chiar în concentrații ridicate; astfel, DL₅₀ la șobolan este de 1,8 mg/kg corp pentru mustargen, iar la ciclofosfamidă variază între 100 și 180 mg/kg corp. Ciclofosfamida este în general bine tolerată și a dat rezultate bune în limfosarcom, în maldia lui Hodgkin în cancerul ovarian, mamar, pulmonar, în leucozele acute. Nu a dat rezultate în cancerul gastric, esofagian, al limbii, al vezicii urinare și al tiroidei. Acest medicament este întrebuintat și în scop profilactic pentru a împiedica formarea metastazelor.

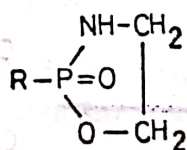
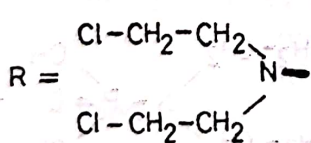
Ciclofosfamida administrată intravenos este rapid distribuită în majoritatea țesuturilor din organism. În aceste condiții timpul de înjumătățire (T/2) al activității sale, în plasmă, este de 6,5 ore, iar circa 56% din metaboliții alchilanți rezultați contractează legături cu proteinele plasmatiche.

În afară de însușirile sale antitumorale, recent s-a atribuit ciclofosfamidei proprietăți imunosupresive în tratamentul maladiilor necancerose, cum ar fi arterita reumatismală, lupus eritematos etc. [5].

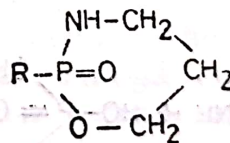
Majoritatea cantității de ciclofosfamidă marcată cu ¹⁴C — circa 68% — se elimină prin urină, iar o cantitate neglijabilă prin transpirație și fecale.

Studiile aprofundate efectuate asupra ciclofosfamidei au dus la stabilirea citorva date referitoare la legătura dintre activitatea citostatică și structura chimică.

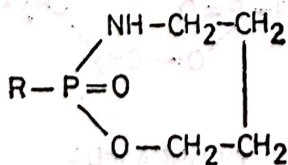
Lărgirea ciclului la șapte, opt și nouă atomi, ca și îngustarea lui la cinci, conduce la o scădere a activității antitumorale. Dintre compușii de mai jos, activitatea cea mai ridicată o are produsul B 518, care a primit denumirea de ciclofosfamidă.



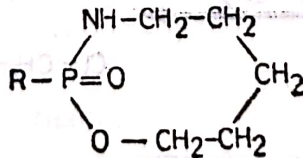
B 485



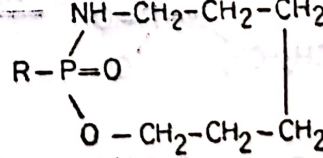
B 518



B 610



B 749



B 644

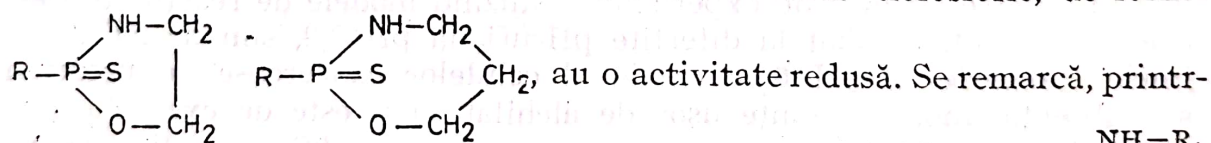
Activitatea citostatică scade proporțional cu mărirea ciclului, astfel că produsul B 644 are o activitate citostatică de douăzeci de ori mai mică decât ciclofosfamida.

Derivatul avînd un ciclu pentaatomic, B 485, se scindează în mediu apos mult mai repede decît cel cu un ciclu hexaatomic.

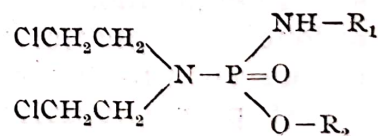
Prin alchilarea la C₂ a derivatului pentaatomic nu s-a putut obține o mărire accentuată a activității citostatice; cel mult s-a putut constata o foarte ușoară mărire a acesteia. Substituția la celelalte poziții din ciclu, face ca activitatea să devină neglijabilă.

Prezența unui hexaciclu, ca și a substituenților esențiali este de cea mai mare importanță pentru valoarea activității canceroase, exemplul cel mai tipic fiind însăși ciclofosfamida. Totuși, substituțiile în molecula ciclofosfamidei nu au dus, în general, la o creștere substanțială a activității antitumorale, fapt constatat prin compararea valorilor calculate ale indicelui terapeutic, adică raportul dintre doza letală și cea curativă, $\frac{DL_{50}}{DC_{50}}$. Astfel, produsului B 518 i s-a găsit indicele terapeutic cel mai ridicat, 20.

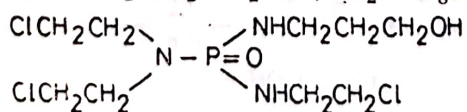
Prođuși, monometilați în pozițiile 2,3 și 4, au indice terapeutic de respectiv 12, 14 și 12, ceea ce înseamnă că întrec proprietățile chimioterapice ale tuturor preparatelor din seria iperitelor și a etileniminilor, existente pînă la apariția ciclofosfamidelor. În ceea ce privesc omologii disubstituiți se remarcă produsul dimetilat în pozițiile 2 și 3, cu un indice favorabil de 11,3. Substituția cu doi radicali metil în poziția 3, cu cuaternizarea atomului de carbon respectiv, duce, surprinzător, la pierderea totală a activității, iar o substituție suplimentară în poziția 3 conferă moleculei o activitate redusă, cu indicele 1. Dimpotrivă, introducerea unui radical metil în poziția 2 și a doi radicali metil în poziția 4, determină o mărire sensibilă la 10 a indicelui terapeutic, iar prin inversarea poziției substituenților, efectul curativ scade la 0,5. Influența grupărilor alchil superioare, substituite în poziția 4 fac ca activitatea să fie foarte scăzută. Alchilarea atomului de azot amidic din poziția 1, conduce la derivați cu o activitate foarte mică sau nulă. Esterii amidelor acidului tiofosforic, de forma



un indice terapeutic favorabil, esterii fosforici de tip



în care, R¹ = CH₂CH₂OH și R₂ = C₂H₅, cu indicele terapeutic de 17,2, sau R₁ = CH₂CH₂CH₂OH și R₂ = C₃H₇, avînd un indice de 17,8, iar dacă R₁ = CH₂CH₂CH₂OH, R₂ = C₈H₁₇, indicele scade la 12,8. Unii produși,



, arată in vivo o acțiune anticanceroasă ridicată și o toxicitate redusă, rezultînd un indice terapeutic favorabil, de

16.9. Triamidele de tip :

$$\begin{array}{c} \text{Cl-CH}_2\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} - \text{P} = \text{O} \\ \diagdown \\ \text{Cl-CH}_2\text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH-R}_3 \\ \text{NH-R}_4 \end{array}$$

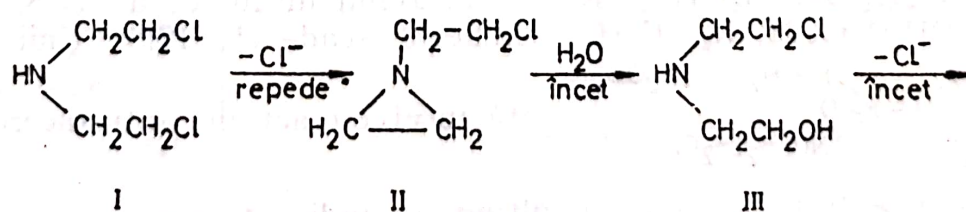
sînt foarte reactive in vitro, prin opoziție cu mono și diamidele similare, dar activitatea curativă este slabă, cu excepția compusului

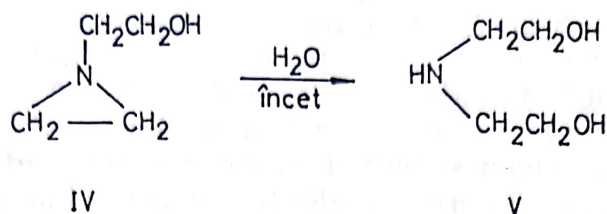
$$\begin{array}{c} \text{ClCH}_2\text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{N} - \text{P} = \text{O} \\ \diagdown \\ \text{ClCH}_2\text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{array}, \text{ cu o activitate relativ bună, indice terapeutic 10.}$$

Ceea ce este foarte important și hotărîtor pentru o bună activitate a compușilor acestei clase, este punerea în libertate, chiar în țesutul tumoral, în mod corespunzător, a grupării bis (2-cloretil)-amină, cu un efect înlesnit de echipamentul enzimatic adecvat. De asemenea, soliditatea legăturii P—N este influențată de restul fosforic. Astfel, în cazul triamidelor, dacă soliditatea legăturii P—N este mare, activitatea anti-tumorală scade sensibil. Pentru o bună activitate biologică, legătura între P și N trebuie să fie de o soliditate medie, așa cum este cazul în ciclofosfamidă, în care principiul „formă transport-formă activă” este realizat în cele mai bune condiții, tocmai pentru că fracțiunea activă a moleculei se eliberează la nivelul țesutului tumoral [6].

Ciclofosfamida, lipsită de toxicitate, este considerată ca fiind o formă latentă de transport potențială a azotiperitei [7] în organism, mai precis în ficat, proces biochimic înlesnit de un sistem funcțional oxidativ, localizat în microsomi ficatului, transformîndu-se în metaboliți dotați cu o intensă activitate citotoxică. Studii numeroase au fost întreprinse pentru a identifica și cunoaște acești metaboliți activi, dar primele cercetări, conduse pe criterii chimice, au arătat că mecanismul intim al activității antitumorale al ciclofosfamidei este destul de complicat și relativ puțin cunoscut, rezumîndu-se la ipoteze.

Astfel, avînd în vedere că partea activă a moleculei la ciclofosfamidă o constituie azotiperita, s-a studiat comportarea chimică a acesteia în diverse condiții de experiență, realizînd modele de reacții cu acest agent alchilant, incubat la diferite pH-uri, la pH 7,2, similar cu al celulelor normale, la pH 6, ca acele al celulelor canceroase, în prezența sau absența unor substanțe ușor de alchilat, cum este de exemplu glutatationul. În condiții bine precizate, s-a urmărit cinetica reacției de alchilare cu 4(p-nitrobenzil)-piridine, reactiv al substanțelor alchilante și a fost propus următorul mecanism de acțiune, al cărui termen activ este 2-cloretilaziridina [8]:

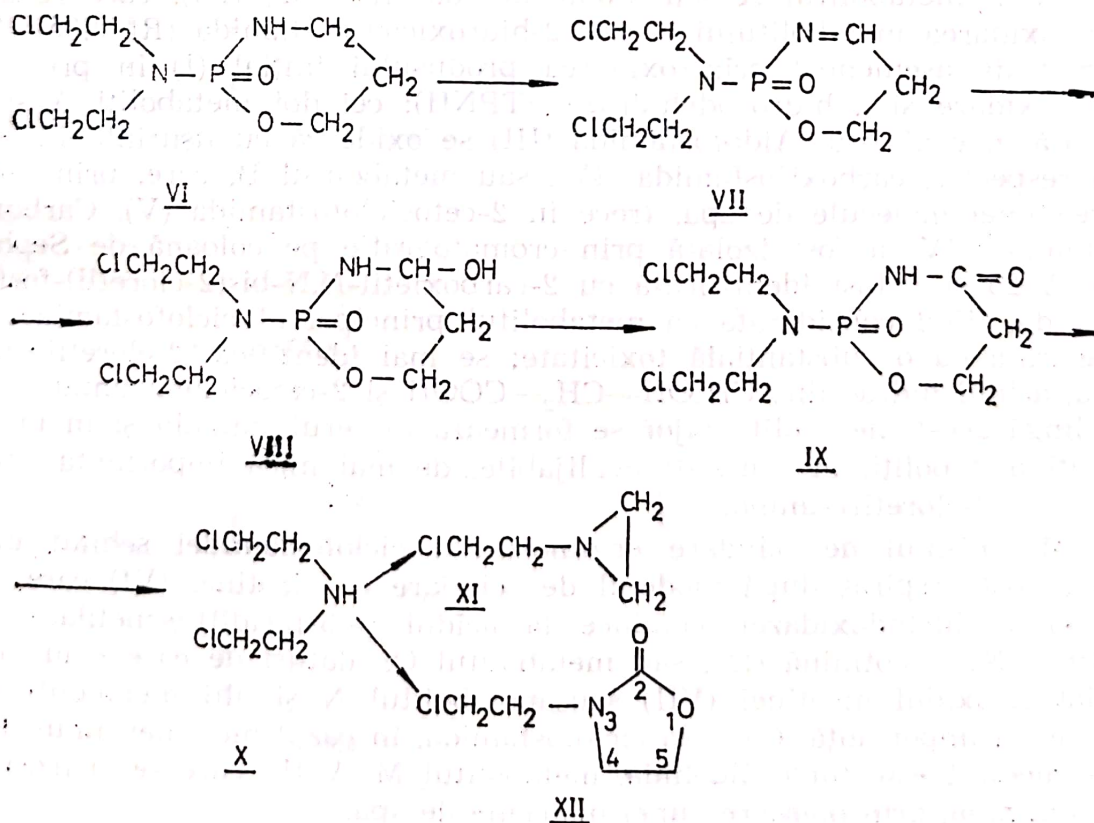




Prođușii I—IV sînt agenți puternic alchilanți, iar bis(2-hidroxietyl)-amina (V), termenul final al reacției, este complet inactiv.

Acest mecanism de acțiune, aparent logic, conform proprietăților chimice nu s-a dovedit a fi corect și nu a fost confirmat ulterior. Ba mai mult, studiile întreprinse au arătat că aspectul relativ simplu al mecanismului de acțiune al ciclofosfamidei, așa cum a fost prezentat mai sus, a devenit o problemă foarte complexă, a cărei soluționare ar putea explica acțiunea existentă a ciclofosfamidei și în general a agenților alchilanți similari.

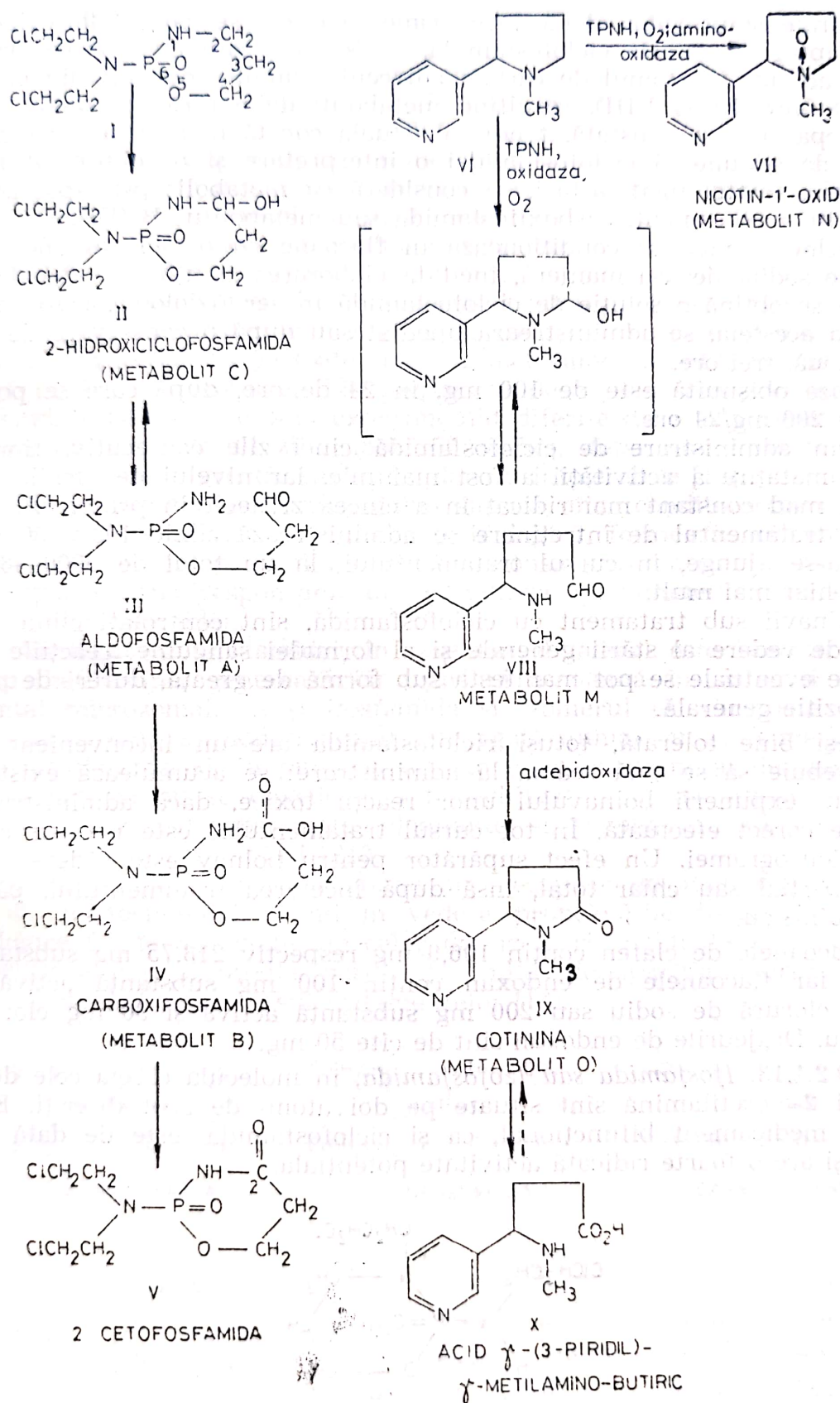
Pentru rezolvarea problemei s-au efectuat numeroase studii din care au rezultat felurite ipoteze, ceea ce indică lipsa de date precise și sigure în cunoașterea metabolitului, sau a metabolizilor, foarte activi ai ciclofosfamidei. Astfel, de exemplu, s-a propus următoarea schemă de degradare a ciclofosfamidei (VI) la 1-(2-cloretil) aziridină XI și la 3-(2-cloretil)-2-oxazolidinonă XII prin intervenția fenomenelor de oxidare și de hidroliză asupra intermediarilor propuși (VII, VIII, IX) [9]:



În ultimul timp s-a arătat că prin degradarea oxidativă a ciclofosfamidei, atât pe cale chimică cât și pe cale biochimică, cu ajutorul microzomilor hepatici de șobolan, se formează, în cantități importante, acroleină. Astfel, ciclofosfamida a fost incubată la 37° cu sisteme chimice oxidante sau cu preparate microzomale, iar produsele reacției au fost antrenate cu aer, oxigen și bioxid de carbon, reținând părțile volatile în apă răcită cu gheață, în care s-a identificat acroleina. Cu toate că nu există încă dovada formării acroleinei *in vivo*, se poate considera, ca o ipoteză, faptul că, într-o formă sau alta, ce rămâne din ciclofosfamidă, în trecerea ei prin ficat, poate da naștere la acroleină, substanță dotată cu cea mai înaltă citotoxicitate și care ar putea lua parte, într-un mod ce rămâne a se elucida, la formarea metabolitului activ al ciclofosfamidei și eventual al substanțelor similare. Se știe că acroleina, ca atare, este o substanță necrozantă și extrem de toxică, astfel încât atât geneza ei în țesuturi cât și întrebuintarea ca agent antitumoral este de neconceput [10].

Aceste rezultate nesigure au făcut obiectul altor cercetări asupra metabolizilor activi ai ciclofosfamidei (I), cu scopul de a-i surprinde și identifica, nu în condiții chimice, așa cum s-a purces la identificarea acroleinei, ci în condiții fiziologice, normale. Și, deoarece metabolismul ciclofosfamidei are loc în ficat, s-a incubat medicamentul cu o suspensie de microzomi din ficatul de șoricioaice, iar ca enzimă oxidantă s-a întrebuințat aldehidoxidaza, din ficatul de iepure. În condiții de experiență determinate, ciclofosfamida (I) a fost convertită de suspensia microzomală în metabolitul A sau aldofosfamida (Rf 0,02) (III), care rezultă prin oxidarea metabolitului C sau 2-hidroxiciclofosfamida (Rf 0,85) (II), format de asemenea, prin oxidarea produsului inițial (I) în prezența unei oxidaze și a hidrocodehidrazei (TPNH); cei doi metaboliți A și C se află în echilibru. Aldofosfamida (III) se oxidează cu ușurință în acidul respectiv, carboxifosfamida (IV), sau metabolitul B, care, prin pierderea unei molecule de apă, trece în 2-cetociclofosfamidă (V). Carboxifosfamida (IV) a fost izolată prin cromatografie pe coloană de Sephadex A 25 și a fost identificată cu 2-carboxietil-N,N-bis(2-cloretil)-fosfamidă, fiind considerată ca metabolitul principal al ciclofosfamidei și înzestrată cu o substanțială toxicitate; se mai identifică 2-cloretilaziridina, acidul hidracrilic, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ și 2-cetociclofosfamida (V). Pe lângă acest metabolit major se formează în serul sanguin și în urină și alți metaboliți, în cantități neglijabile, de mai mică importanță, cum ar fi, bis(2-cloretil)-amina.

Mecanismul de scindare enzimatică a ciclofosfamidei schițat mai sus a fost inspirat după modelul de scindare al nicotinei (VI) care, în prezența aldehidoxidazei, conduce la acidul γ -(3-piridil)- γ -metilaminobutiric (X) și cotinină (IX) sau metabolitul O, alături de care s-au mai izolat N-oxidul nicotinei (VII) sau metabolitul N și alți metaboliți de mai mică importanță. Ca și la ciclofosfamidă, în cazul nicotinei, unul din intermediari este tot o aldehydă, metabolitul M (VIII), care se ciclizează în continină, prin pierderea unei molecule de apă.



Paralelismul celor două mecanisme este cât se poate de evident prin faptul că, atât la ciclofosfamidă, cât și la nicotină, oxidarea fiziologică are loc la atomul de carbon adiacent atomului de azot din ciclul saturat (vezi III și VIII), rezultând metaboliți de natură apropiată [12].

După cum se constată, tendința actuală constă în a se da mecanismului de acțiune al ciclofosfamidei o interpretare și o soluție cât mai fiziologică, astfel încât, astăzi, se consideră ca metabolit principal activ al acestui medicament, carboxifosfamida sau metabolitul B (IV).

Ciclofosfamida se condiționează în flacoane cu o cantitate de clorură de sodiu, de așa manieră, încât la elaborarea soluției de apă distilată să se obțină o soluție de ciclofosfamidă în ser fiziologic. După prepararea acesteia, se administrează imediat sau după o conservare de cel mult două, trei ore.

Doza obișnuită este de 100 mg, în 24 de ore, după care se poate urca la 200 mg/24 ore.

Prin administrare de ciclofosfamidă cinci zile consecutiv, timpul de înjumătățire a activității a fost mai mic, iar nivelul de alchilare a fost în mod constant mai ridicat în a cincea zi decât în prima [5].

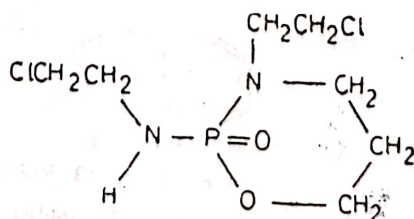
În tratamentul de întreținere se administrează zilnic 100—200 mg, putându-se ajunge, în cursul tratamentului, la un total de 6000—8000 mg și chiar mai mult.

Bolnavii sub tratament cu ciclofosfamidă, sînt controlați clinic din punct de vedere al stării generale și al formulei sanguine; reacțiile secundare eventuale se pot manifesta sub formă de greață, dureri de cap, indispoziție generală.

Deși bine tolerată, totuși ciclofosfamida are un inconvenient de care trebuie să se țină seama la administrare: se acumulează existînd pericolul expunerii bolnavului unor reacții toxice, dacă administrarea nu este corect efectuată. În tot cursul tratamentului este necesar controlul leucogramei. Un efect supărător pentru bolnav este căderea părului, parțial sau chiar total, însă după încetarea tratamentului, părul crește din nou.

Flacoanele de clafen conțin 106,9 mg respectiv 213,75 mg substanță activă, iar flacoanele de endoxan conțin 100 mg substanță activă și 45 mg clorură de sodiu sau 200 mg substanță activă și 90 mg clorură de sodiu. Drajeurile de endoxan sînt de cîte 50 mg.

2.9.2.1.13. *Ifosfamida sau Izofosfamida*, în molecula căreia cele două grupări 2-cloretilamină sînt situate pe doi atomi de azot diferiți. Este tot un medicament bifuncțional, ca și ciclofosfamida, este de dată recentă, și are o foarte ridicată activitate potențială.



Proprietățile substanței sînt asemănătoare cu ale ciclofosfamidei. Studiul clinic al acestui nou produs este în prezent în curs [10].

La fel cu ciclofosfamida, ifosfamida trebuie, pentru a-și desfășura activitatea, să fie activată enzimatic. În experiențele pe animale, ifosfamida este în general mai activă decît ciclofosfamida, însă proprietățile sale imunosupresive sînt mai puțin accentuate decît ale ciclofosfamidei. Tot comparativ cu aceasta din urmă, ifosfamida este mai puțin toxică, avînd un DL_{50} dublu decît izomerul său, mai bine studiat.

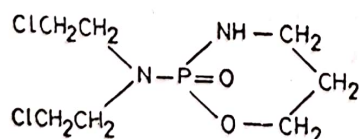
Efectul antitumoral la animale este forate încurajator, în special pentru unele forme de cancer cum este sarcomul Yoshida, carcinomul Walker 256, carcinomul Yensen, forme pentru care activitatea este similară cu a ciclofosfamidei. Este interesant că în unele forme de carcinosarcom, rezistente la toate celelalte medicamente antitumorale, o singură doză de ifosamidă, 120 mg/kg, vindecă nouă din zece șobolani. În studiile pe animale s-au experimentat diferite doze, la început 50 sau 80 mg/kg, timp de 14 zile, apoi 150 mg/kg, după care apar fenomene secundare severe, greață, vărsături, dar nu intolerabile [13].

Ca și ciclofosfamida, ifosfamida supusă unor condiții experimentale bine precizate, de natură chimică și biologică, formează acroleina [10], dar unii autori nu par a fi de acord cu considerarea acestei substanțe ca principal produs responsabil de activitatea ifosfamidei și, bineînțeles, nici a ciclofosfamidei.

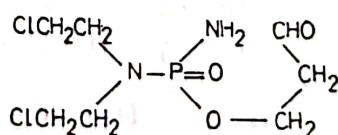
Analogul ciclofosfamidei, în care lanțul lateral este înlocuit cu un grup dietilamino, generează cu ușurință acroleină în sistemul experimental microzomal, ca și ifosfamida și izomerul ei. Cu toate acestea toxicitatea dietilaminoderivatului este egală numai cu o treime din cea a ciclofosfamidei și, în plus, nu are un efect antitumoral decelabil.

Acroleina nu se dovedește a fi alchilantă față de 4(p-nitrobenzil)-piridină, reactivul substanțelor alchilante, și, în plus, nu are efect antitumoral față de leucemia L1210.

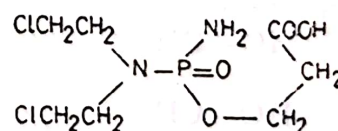
Pentru ifosamidă, se propune un mecanism de acțiune asemănător cu al ciclofosfamidei, avînd în vedere proprietățile fizice, chimice și biologice foarte apropiate ale celor doi izomeri, cu toate că efectul terapeutic al noului produs pare a fi limitat de apariția unor fenomene de nefrotoxicitate în cursul tratamentelor [14].



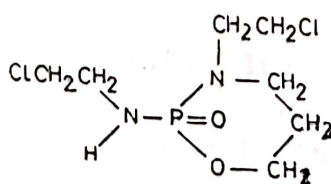
CICLOFOSFAMIDA



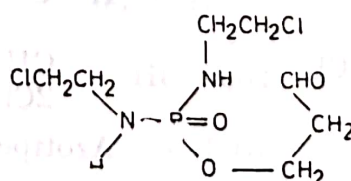
ALDOFOSFAMIDA



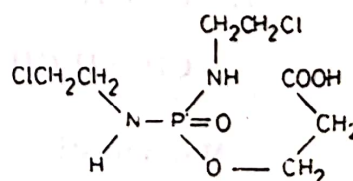
CARBOXIFOSFAMIDA



IFOSFAMIDA



ALDOIFOSFAMIDA



CARBOXIFOSFAMIDA II

Se constată că ambele substanțe duc, printr-un mecanism de degradare asemănător, la doi produși finali carboxifosfamida și carboxifosfamida, similare ca structură chimică.

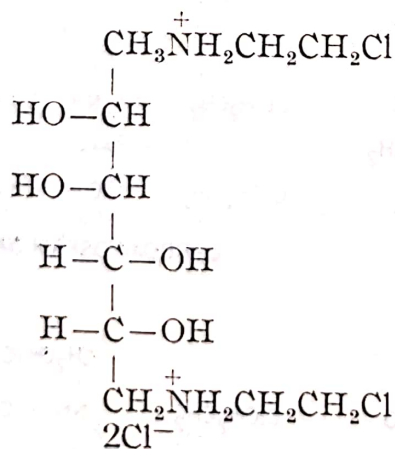
Efectele toxice pot fi variate ca formă și, în afară de cele semnalate anterior, au mai fost constatate: apariția alopeciei, uremiei, hematuriei, disuriei, incontinenței urinare, leucopeniei, trombocitopeniei, scăderea hemoglobinei în sânge, creșterea fosfatazei alcaline, a transaminazei și a unor manifestări neurogene de confuzie mintală [13].

În aceste condiții pare problematică consacrarea ca medicament a ifosfamidei, dar cercetările clinice în studiu vor avea ultimul cuvânt.

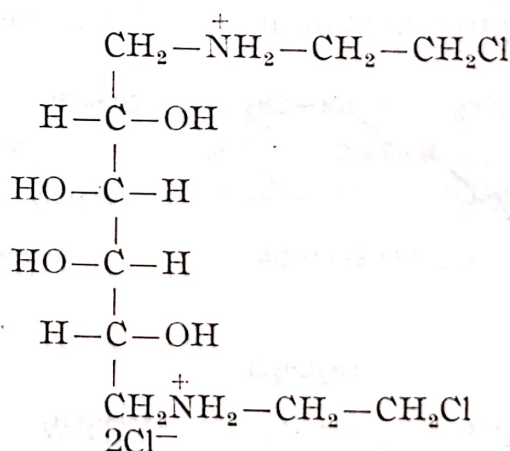
Dintre variatele și numeroasele molecule purtătoare de grupări N-bis(2-cloretil)-amină sînt poliolii, ca, de exemplu, eritrolul, manitolul, galactilolul, hidrații de carbon, cum sînt D (+) glucoza, D (—) riboza etc.; unii dintre compuși fiind înzestrați cu o accentuată activitate anti-tumorală. Este cazul să menționăm, în seria acestor derivați alchilanți, un exemplu ilustrativ de stereospecificitate, comparînd activitățile biologice ale celor doi derivați azotiperitați, ale manitolului și ale izomerului său galactitolul. Primul este cunoscut sub denumirea de manomustin sau degranol, apreciat în clinică pentru activitatea sa eficientă în combaterea unor forme de cancer uman, cel de-al doilea produs, derivat al galactitolului, este inactiv.

2.9.2.1.14. *Manomustinul (D.C.I.), Degranol, 1,6-bis-(2'-cloretilamino)-1,6-didesoxi-D-manitol(diclorhidrat)*, obținut de Vargha și colab. [15] prin introducerea grupărilor de semiazotiperită în molecula manitolului, cu scopul de a-i micșora toxicitatea, are o puternică acțiune antineoplazică. Este un compus alb, cristalin, cu P.t. = 230—240°, ușor solubil în apă, aproape insolubil în etanol și alți solvenți organici. Soluția apoasă are reacție ușor acidă și descompunerea produsului în prezența apei este mult întîrziată la temperatura obișnuită.

Este mai puțin toxic decît azotiperita: DL_{50} la șoareci este 100 mg/kgcorp, în timp ce azotiperita are DL_{50} — 1,6 mg/kgcorp. Indicele terapeutic este de cel puțin cinci ori mai favorabil.



Manomustin

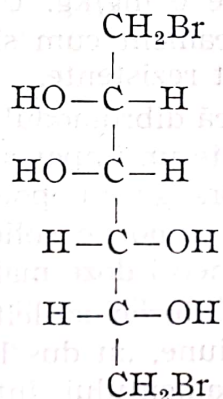


Azotiperita galactitolului

Soluția 10% nu are efecte iritante nici asupra pielii, nici asupra conjunctivei și chiar după o utilizare prelungită nu produce leziuni hepatice sau renale.

Are un efect favorabil în leucemia limfoidă cronică, leucemia mieloidă cronică, limfogranulomatoză, limfosarcom, reticulosarcom etc. Se administrează exclusiv intravenos 50—100 mg sau în perfuzie intravenoasă după diluția corespunzătoare în ser fiziologic, la fiecare două zile, doza totală fiind 600—1000 mg, cu controlul permanent al formulei sanguine. O greață ușoară și eventualele amețeli nu impun întreruperea tratamentului. Soluțiile preparate nu pot fi folosite decât 24 de ore.

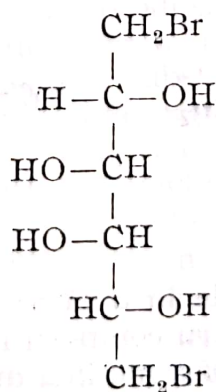
2.9.2.1.15. *Mitobronitol (D.C.I.), Mielobromol, D.B.M., 1,6-dibromodidesoxi-D-manitol*, una din substanțele foarte active și cu spectru tumoral foarte larg. Se întrebuintează cu precădere în cazuri de leucemie mieloidă [16].



Formează cristale, P.t. = 176—178°.

Este un medicament inhibitor al mielopoiezei și este important prin remisiunile de lungă durată pe care le produce; se condiționează în tablete a 250 mg, administrându-se zilnic o tabletă, calculat pentru 50 kg greutate corporală; tratamentul poate continua, opt pînă la douăsprezece săptămîni, cu o doză de 1/2—1 tabletă, de trei ori pe săptămîină, controlînd bolnavul din punct de vedere hematologic, așa cum se practică în general în terapia antitumorală. Este util a se menționa că derivatul diclorurat respectiv este lipsit de activitate.

2.9.2.1.16. *Dibromodulcitolul, D.B.D. 1,6-dibromo-1,6-didesoxi-D-galactitol, 1,6-dibromo-1,6-didesoxi-D-dulcitol*, este un citostatic nou sin-



tetizat [17], pe baza aceluiași principiu care a servit la obținerea mamomustinului, de a folosi poliolii drept molecule de transport.

Dibromodulcitolul este o substanță cristalină albă sau aproape albă, cu slab miros caracteristic, P.t. = 183—184° (desc), solubilă în apă rece (0,10:1000), mai solubilă în apă caldă. Prin răcirea soluției apoase fierbinți substanța cristalizează în ace fine. În solvenții organici, substanța este insolubilă, emulsiile necesare pentru administrare la animalele de experiență se realizează cu tween 80, iar pH-ul unei suspensii apoase 20% este cuprins între 5 și 7. Substanța se poate păstra în vase bine închise timp nelimitat.

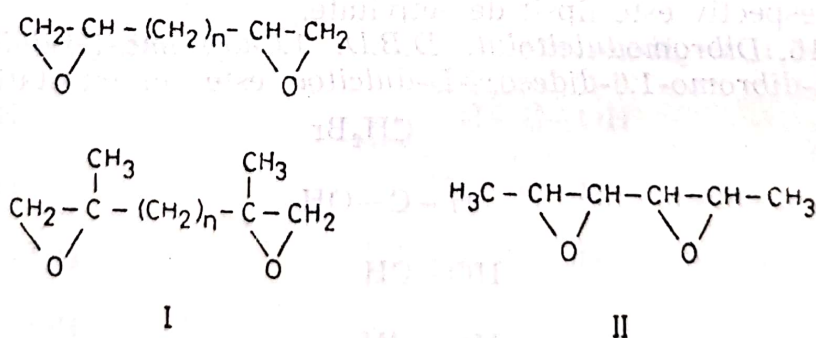
Dibromodulcitolul este lipsit de toxicitate, fiind foarte bine tolerat. Doza letală este cuprinsă între 1000—2000 mg/kg, iar doza terapeutică la animale este numai de 6 mg/kg. Unele forme de cancer experimental sînt sensibile la medicament cum sînt tumorile Yoshida, Walker, altele ca tumoarea Guerin sînt rezistente.

Studiile clinice au arătat că dibromodulcitolul, în doza de 5—6 mg/kg, în administrare orală, constituie un important compus antileucemic, exercitînd un efect inhibitor asupra granulopoiezei în leucemie, și posedă și un efect antitumoral față de tumorile solide umane. Se pot administra în total 5.000—10.000 mg și uneori doze mai mari.

Experiențele efectuate cu dibromodulcitol marcat cu ^{83}Br , în vederea stabilirii mecanismului de acțiune, au dus la ipoteza că în organism este posibilă transformarea medicamentului într-un epoxid, responsabil de acțiunea terapeutică. Este posibilă însă existența și a altor transformări încă necunoscute.

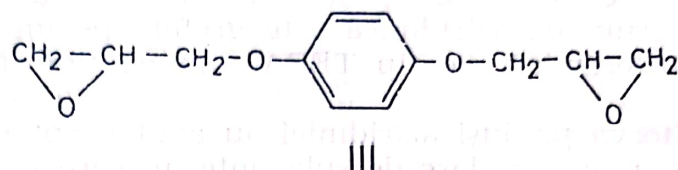
Se condiționează în comprimate de 50 sau 250 mg.

2.9.2.2. Epoxizi. Această grupă de substanțe cu acțiune antitumorală este mai puțin bogată în compuși activi. Totuși unele substanțe posedă o activitate certă, dar cele mai multe dintre ele au mai ales o importanță teoretică. Formula generală a acestor produși este prezentată mai jos.

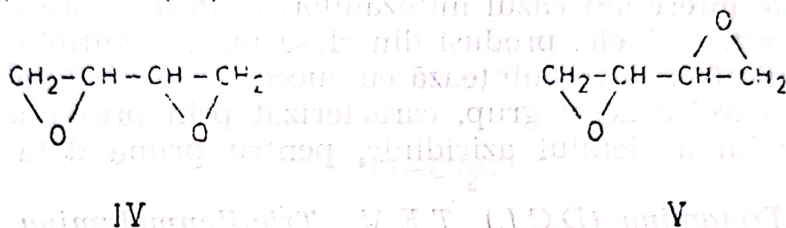


Activitatea apare la substanțele în a căror formulă n are valori cuprinse între 1 și 6, fiind maximă pentru compușii în care $n = 0-2$. Ea descrește pe măsură ce numărul de grupări metilen din moleculă crește.

Introducerea de substituenți în molecula diepoxizilor, de exemplu în compușii (I) și (II), formulați mai sus, nu duce la creșterea activității,

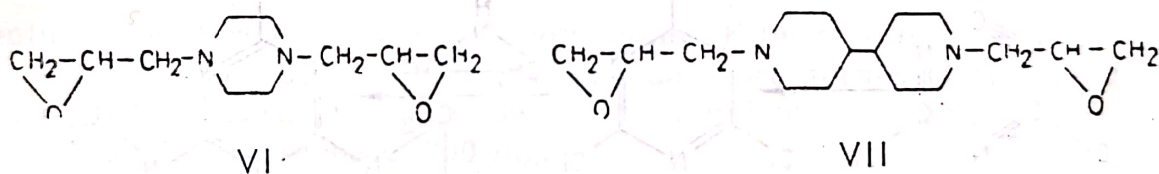


ci dimpotrivă la micșorarea ei; de asemenea, produșii de tip p-bis-(2,5-epoxipropoxi)-benzen (III) nu au o activitate citostatică satisfăcătoare. În



schimb, diepoxibutanul (IV) este mai puțin toxic decât forma meso (V) și în clinică a dat rezultate bune în combaterea maladiei lui Hodgkin.

Dintre produșii seriei care s-au semnalat cu o bună activitate anti-tumorală și cu bune rezultate în clinică, cităm, din grupa epoxizilor bazici, 1,4-bis(2',3'-epoxipropil)-piperazina (VI) și 1,1'-bis(2,3-epoxipropil), 4,4'-bipiperidina, Epipropidina (D.C.I.).



Eponat (VII), cristale solubile în apă, P.t. = 96—98° [18]; aceste două substanțe, și îndeosebi ultima, au o acțiune antileucemică, în leucemia șoarecelui, și de inhibare a tumorilor. Cu toate aceste proprietăți, nici unul din cei doi derivați nu posedă avantaje practice în comparație cu azotiperitele.

2.9.2.3. Derivați de etilenimină. Se știe că în cursul reacțiilor care lămuresc comportarea în organism a azotiperitelor s-a considerat formarea de derivați de aziridină, ca produși intermediari, mai exact derivați de aziridinium sau de etilenimoniu, prin cuaternizarea atomului de azot. Acești derivați, în contact cu substanțe nucleofile vitale, reacționează prin deschiderea ciclului, dând naștere la compuși care alterează structura chimică a produșilor biologici normali ai celulei, acizi nucleici, proteine, determinând tulburări în funcționalitatea acestora, extrem de importante atunci când au loc în țesuturile lezate.

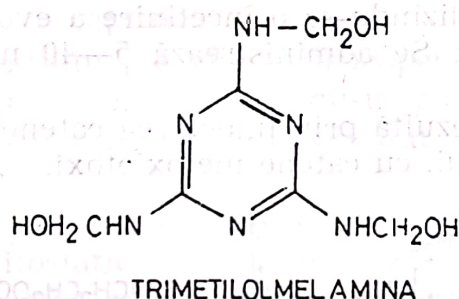
Numărul produșilor conținând în moleculă gruparea aziridină sînt destul de numeroși, dar numai o parte au fost valorificați în practică.

Pentru aceasta se citează TEM-ul, derivat de triazină, care se întrebuintează și astăzi. Studiile asupra TEM-ului au condus la sinteza unor

Medicamentul se întrebuințează pentru proprietățile sale antimitotice în unele forme de cancer, mai ales în boala Hodgkin, leucemie cronică etc., în doze de 2—5 mg pe zi, oral, asociat cu 2 g carbonat acid de sodiu; se administrează și intravenos 2—3 mg pe zi, fără a depăși 20—30 mg pentru întregul tratament; se controlează în permanență hemoleucograma. Tratamentul se poate repeta de mai multe ori la anumite intervale.

Se condiționează în capsule a 2 mg, în tablete a 5 mg și în fiole, conținând 2 mg produs.

2.9.2.3.2. *Trimetilolmelamina*, *Cilag 61*, *Cealysin*, deși nu are grupări etileniminice, se întrebuințează, ca și compusul precedent, în trata-



mentul unor forme de cancer inoperabile. Este o substanță albă cu P.t. = 135—139°, ușor solubilă în apă, dar care formează repede produși de polimerizare insolubili. Se poate administra oral pînă la 600 mg sau în injecții intravenoase, 300 mg.

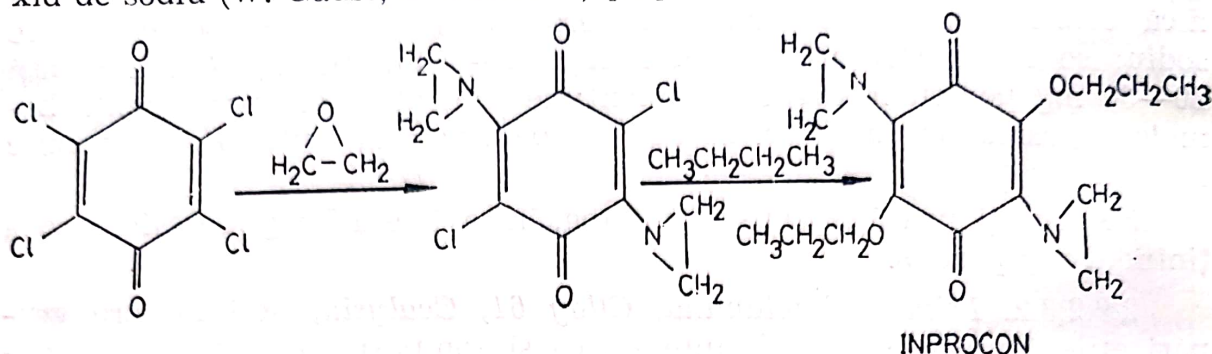
Cei doi produși descriși mai sus prezintă unele avantaje asupra azotipieritelor și anume: se administrează pe cale orală, se poate face chiar un tratament ambulatoriu și, în plus, au efecte toxice mai mici, greața și vărsăturile fiind mai reduse. De asemenea, nu se observă reacții vezicante locale, cînd sînt administrați intravenos. Efectele derivaților de melamină apar însă cu întîrziere, de aceea la bolnavii în stare gravă, pentru începerea tratamentului, se preferă azotipieritele.

Printre compușii cu grupări etileniminice menționăm, seria etileniminobenzochinonelor, introduse în terapeutică de G. Domagk [20] și de S. Petersen și colab. [20]. Aceste substanțe reunesc în aceeași moleculă formații active din punct de vedere citostatic: nucleul benzochinonic și grupele etileniminice.

2.9.2.3.3. *Inprocon (D.C.I.)*, *Inproquon*, *E 39*, 2,5-bis-(etilenimino)-3,6-bis(proxi)-1,4-benzochinona, este primul compus din această serie folosit pe scară largă. Este un produs cristalin, roșu-brun, cu P.t. = 103—104°, practic insolubil în apă, solubil în polietilenglicol, în prezența apei soluțiile își pierd stabilitatea.

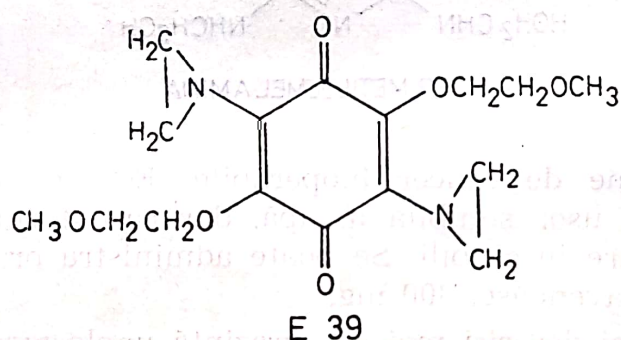
Se obține prin tratarea cloranilului (tetraclorbenzochinonă) sau bro-

manilului (tetrabrombenzochinonă) cu etilenimină, în prezența de propoxid de sodiu (W. Gauss, S. Petersen) [20].



Se întrebuițează în tratamentul tumorilor maligne inoperabile și metastazelor extinse, realizându-se o încetinire a evoluției metastazelor și chiar o regresie a lor. Se administrează 5—40 mg pe zi, doza totală fiind de 700—800 mg.

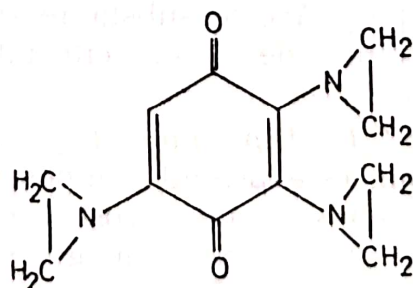
Inproconul solubil rezultă prin înlocuirea catenelor lateral n-propoxi, din structura inproconului, cu catene metoxietoxi.



Este un compus roșu-brun, cu P.t. 78—79° și, după cum arată și numele, mai solubil în apă decât produsul precedent. Prezintă aceeași activitate citostatică, dar și aceeași toxicitate.

Rezultatele obținute cu acești primi compuși din seria etilenimino-benzochinonelor au încurajat continuarea cercetărilor, care au condus la un derivat asimetric.

2.9.2.3.4. *Triazicon* (D.C.I.), *Triaziqun*, *Trenimon*, 2,3,5,-tris(etilenimino)-p-benzochinona, cristale colorate în roșu-brun, cu P.t. = 162°, pu-



TRIAZICON

țin solubile în apă, solubile la cald în eter acetic, solubile în alcool metilic, acetonă și benzen. În contact cu agenții alcalini, acizi și reducători, triaziconul se descompune. Soluțiile apoase sînt relativ puțin stabile [21].

Poate fi considerat pe drept cuvînt medicamentul cel mai activ din această serie.

Este indicat în tratamentul poliglobuliilor, granulomatozei, limfoblastomului, limfosarcomului, leucosarcomului, leucemiei mieloide și limfoide, limfogranulomatozei, cancerului ovarian, cancerului mamar, tumorilor maligne inoperabile, devenite rezistente la roentgenterapie, pentru prevenirea recidivelor și metastazelor postoperatorii etc.

Se administrează intravenos, 0,2 mg substanță, dizolvată, în momentul întrebuițării, în 20 ml ser fiziologic, doza totală pentru un tratament fiind de 4—5 mg. Se poate administra intratumoral, intrapleural, intraperitoneal și oral, în capsule.

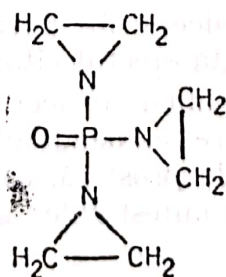
În cursul tratamentului pot apărea leucopenie, tulburări digestive și chiar insuficiență hepatică; mai rar produsul poate provoca căderea părului. În tot timpul tratamentului este absolut necesar controlul hemo-leucogramei.

Față de celelalte citostatice acest produs prezintă o serie de avantaje și anume: efect citostatic foarte puternic la doze foarte mici; acțiune rapidă, utilă în prevenirea postoperatorie a metastazelor; spectru de acțiune larg pe tumorile maligne; posibilitatea unui tratament de întreținere pe cale orală, făcut ambulatoriu.

Trebuie să mai adăugăm că în afară de acțiunea sa citostatică, produsul are și o acțiune analgezică, utilă pentru scăderea dozelor de opioace întrebuițate în anumite forme de cancer, precum și ameliorarea subiectivă a stării generale, care duce la o prelungire a supraviețuirii bolnavului.

Se condiționează în capsule enterosolubile, conținînd 0,5 mg produs, și în fiole, a 0,2 mg substanță uscată, care se recomandă a se solubiliza în momentul întrebuițării în 20 ml ser fiziologic. Se indică conservarea la o temperatură sub $+20^{\circ}$.

2.9.2.3.5. *TEPA, Trietilenfosforamida*, produs înzestrat cu puternică acțiune antineoplazică, a fost obținut, încă din 1950 [19], prin atașarea de



TEPA

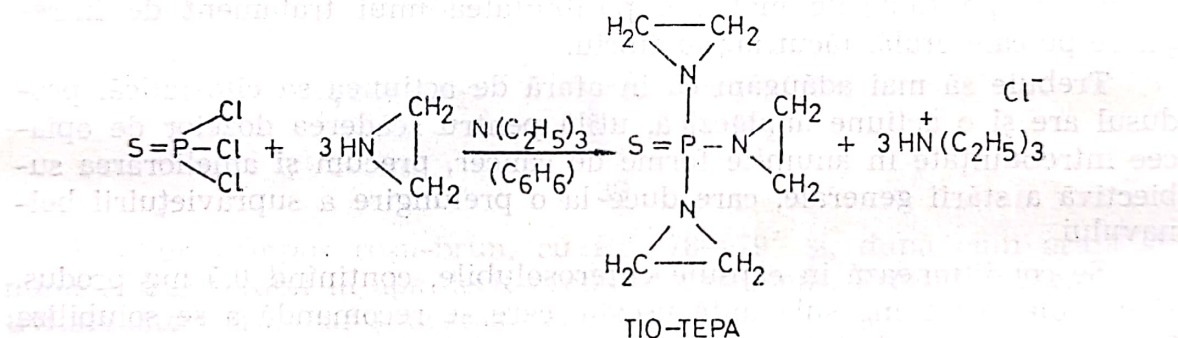
grupele etileniminice, cu acțiune citostatică, pe un rest fosforat, ca formă inactivă de transport. Sub influența enzimelor, în special a fosfatazei și a fosfamidazei, poate elibera grupele active chiar în celulele canceroase. Este un compus cristalin, cu P.t. = 41°, P.f. = 90—91°/23 mm, foarte solubil în apă, alcool, eter, acetonă.

Soluțiile apoase fiind instabile, se întrebuințează, sub formă de injecții intramusculare, suspensii de 1—2% produs în ulei de arahide, administrându-se 10—20 mg de două, trei ori pe săptămână, doza totală a unui tratament variind între 100 și 175 mg.

Este activ în limfomul malign și leucemia cronică. Se administrează intramuscular 0,3 mg/ kgcorp. Produce greață și vomă, mai puțin decât iperita cu azot, totuși este destul de toxică.

2.9.2.3.6. *Tio-TEPA (D.C.I.) trietilenfosforamida*, produs care teoretic rezultă prin înlocuirea oxigenului, din molecula compusului precedent, cu sulf. Este o pulvere cristalină, cu P.t. = 51°, inodoră, ușor higroscopică, solubilă în apă, eter, benzen, insolubilă în acetonă; în soluție apoasă este mai stabil decât produsul precedent, ceea ce a determinat înlocuirea acestuia din urmă.

Se obține prin acțiunea tiotriclorurii de fosfor asupra etileniminei, în prezența trietilaminei și în mediu de benzen riguros anhidru, la temperatură joasă:



Tio-TEPA este un alchilant polifuncțional, ca și trietilenfosforamida, mai activ și mai bine suportat decât compusul precedent, deși, după unele experimentări, s-ar părea că în organism este repede metabolizat în TEPA, prin înlocuirea sulfului cu oxigenul.

Conduce la leziuni biochimice și în special poate denatura acidul de-zooxiribonucleic, de unde rezultă efectul citotoxic.

Este indicat în cancerul mamar, cancerul ovarian, afecțiuni maligne ale sistemului hematopoetic și reticuloendotelial (leucemia mieloidă, boala Hodgkin), melanom, cancerul de prostată, cancerul de uter, neoplazii diverse, bronhopulmonare, gastrointestinale, genitourinare, ale sistemului nervos central.

Se pot administra: 5—10 mg intravenos cu prudență, deoarece comportă risc de scleroză venoasă, 20 mg intramuscular, 5—40 mg intratu-

moral, cu multă prudență și sub control continuu medical. Se mai poate administra intraarterial, intraperineal și oral.

Greața și voma sînt puțin frecvente. În tot timpul tratamentului trebuie făcut controlul hemoleucogramei.

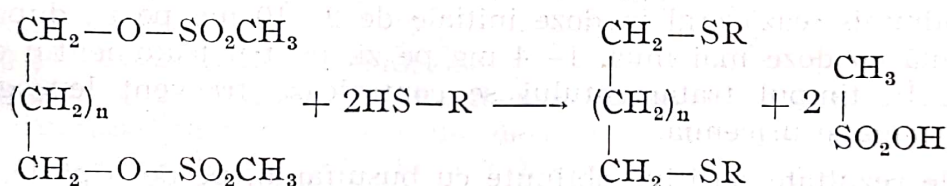
Fiolele conțin 15 mg de produs, 80 mg clorură de sodiu și 50 mg carbonat acid de sodiu.

Soluția injectabilă trebuie preparată în momentul întrebuițării cu ajutorul apei bidistilate. Se recomandă conservarea produsului pînă la temperatura de $+10^{\circ}$.

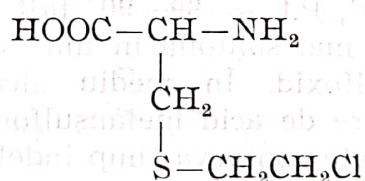
2.9.2.4. Esteri ai acidului metansulfonic. În cadrul substanțelor cu acțiune citostatică au fost încercați și alți compuși alchilanți, cu structură diferită de a azotiperitelor.

Astfel, s-a cercetat acțiunea esterilor acizilor polimetilendisulfonici, $\text{H}_3\text{CO}_2\text{S}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3$, dintre care se semnalează busulfanul ($n = 4$) unul dintre cei mai activi reprezentanți ai seriei și nonametilen-esterul ($n = 9$), cu o notabilă acțiune anticanceroasă. Omologii inferiori ai busulfanului sînt lipsiți de activitate.

Mecanismul de acțiune al esterilor acidului metansulfonic a fost studiat în amănunt și s-a stabilit că acest mecanism de alchilare decurge prin reacții de substituție bimoleculară (SN_2), așa cum s-a arătat anterior:



Tot anterior s-a menționat că derivații bifuncționali sînt mai favorabili unei acțiuni eficiente antineoplazice, însă această regulă nu este generală, comportînd destule excepții în sensul că s-au găsit, și în această serie, derivați monofuncționali, activi, dacă nu prin ei înșiși, prin produșii lor de metabolism. Așa se explică activitatea puternică a metansulfonatului de cloretil, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, produs care in vivo se transformă într-o sulfură, metabolit de tip 2-cloretilcisteina, mai activă

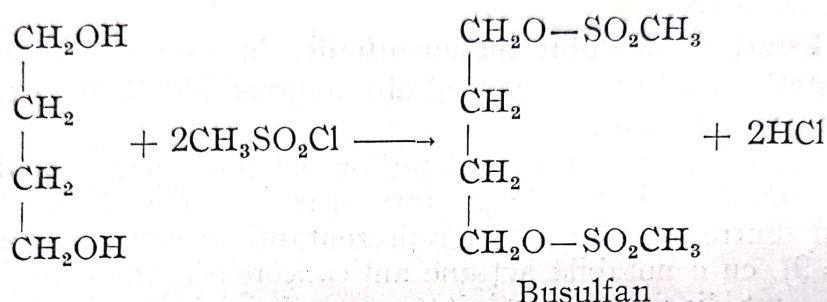


decît substanța inițială.

În seria esterilor polioliilor cu acidul metansulfonic, se constată cazuri interesante de stereospecificitate — deja semnalate cu ocazia prezentării derivaților azotiperitați — asemănătoare ca structură; și în acest domeniu se disting derivații D-manitolului, înzestrați cu puternică activitate anticanceroasă, ca și ai dianhidritolului.

2.9.2.4.1. *Busulfanul (D.C.I.), Citosulfan, Myleran, 1,4-bis-(metilsulfonil-oxi)-butanul*, este cel mai activ din seria esterilor acizilor metansulfonici, fiind foarte mult studiat. Este un compus alb, cristalin cu P.t. = 114—115°, practic insolubil în apă, solubil 2,4% în acetonă și 1% în etanol.

Se obține prin tratarea 1,4-butandiolului cu clorura acidului metansulfonic în mediu de piridină [22]:



Busulfanul este activ în leucemia cronică mieloidă, activitatea este selectivă asupra seriei albe (mieloide) a măduvei osoase.

Se administrează oral în doze inițiale de 2—10 mg pe zi, după care se continuă cu doze mai mici, 1—4 mg pe zi, pentru tratamentul de întreținere. În timpul tratamentului se controlează frecvent leucograma, urații în urină și uricemia.

Unele rezultate pozitive obținute cu busulfanul, pe de o parte, și cu manomustinul, pe de altă, au îndemnat cercetătorii din R. P. Ungară (L. Vargha, J. P. Horvath și colab.) să prepare o serie de esteri ai acidului metansulfonic cu poliolii și mai ales cu manitolul.

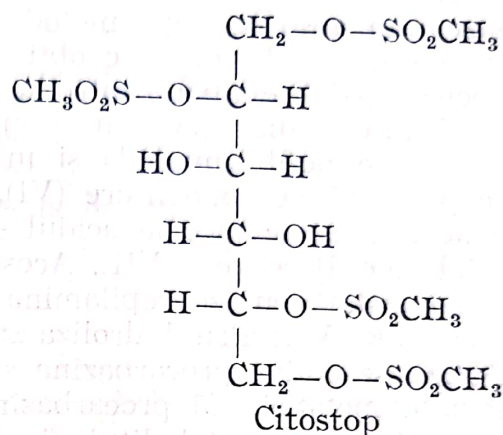
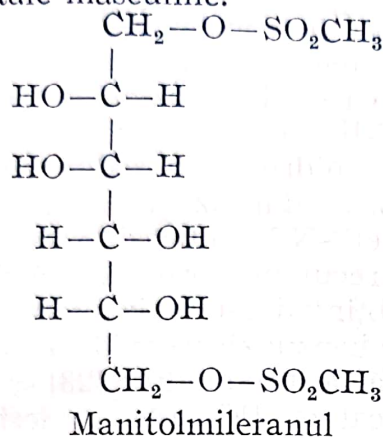
2.9.2.4.2. *Manitolmileranul, 1,6 bis-(metansulfonil)-D-manitol*, s-a dovedit a fi unul din derivații activi.

2.9.2.4.3. *Citostopul, 1,2,5,6,-tetrametansulfonil-D-manitol*, are o acțiune mai eficientă. Acesta este o substanță cristalizată, albă, P.t. = 114—115°, monohidratul, P.t. = 89—90° $[\alpha]_D^{25} -4,9^\circ$ (c = 5, dioxan), greu solubilă în apă rece, mai solubilă în unii solvenți organici, dioxan, acetat de etil, dimetilsulfoxid. În mediu alcalin substanța se descompune repede cu formare de acid metansulfonic. În flacoane bine închise, medicamentul se poate conserva timp îndelungat fără a se descompune.

Toxicitatea acută este mică, DL_{50} : 1700—2000 mg/kg la șoarece și, aproximativ, de același ordin la șobolan atunci când medicamentul este administrat intraperitoneal; pe cale orală DL_{50} este de 5000 mg/kgcorp, doza minimă eficientă este de 40 mg/kgcorp.

Experiențele pe animale au evidențiat apariția unor neînsemnate ac-

cidente hemato- și hepat toxice și unele acțiuni nedorite asupra organelor genitale masculine.



Citostopul are avantajul asupra altor medicamente citostatice de a avea un spectru antineoplazic foarte larg cu o acțiune nu numai asupra proceselor maligne ale sistemelor hematopoetic și reticulo-endotelial, dar și asupra formațiunilor tumorale solide, cum ar fi cancerul mamar, pulmonar, ovarian, gastric, rectal și urogenital.

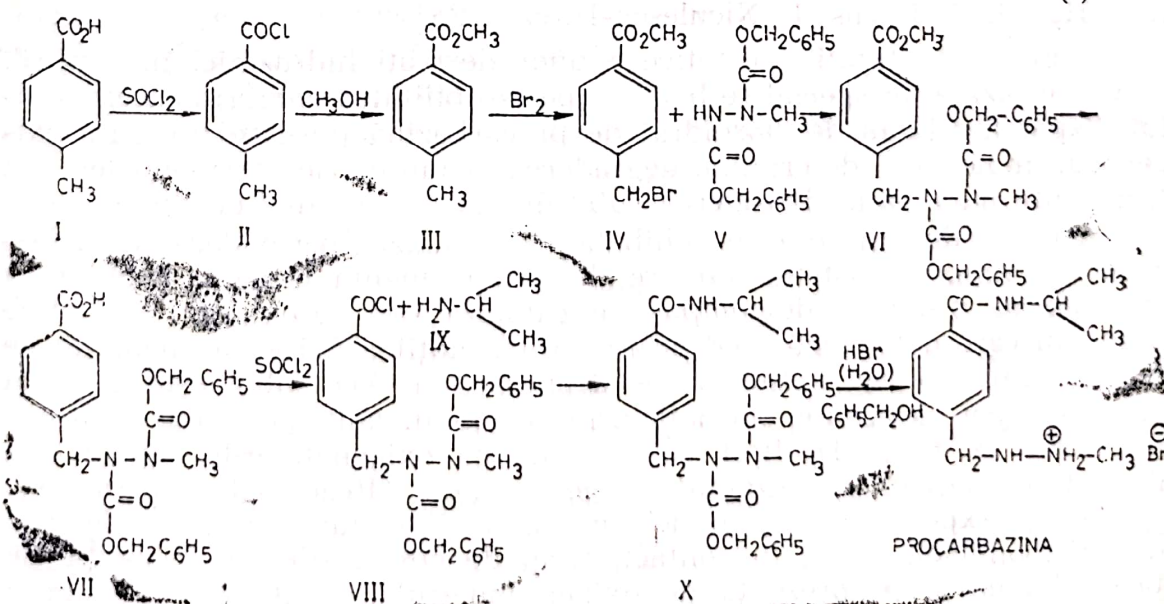
Administrarea medicamentului se face pe cale orală; de obicei se recomandă de trei ori pe zi câte o tabletă de 100 mg. În cursul tratamentului se pot folosi pînă la 10—15 g substanță.

2.9.2.5. Derivați ai metilhidrazinei.

2.9.2.5.1. Procarbazina (D.C.I.), Ibenzmetizina, *p*-(*N*-metilhidrazinometil)-*N'*-izopropilbenzamidă, este un derivat al metilhidrazinei, cu activitate citostatică foarte ridicată. Clorhidratul este cunoscut sub denumirea de Natulan [23].

Se întrebuintează sub formă de clorhidrat (P.t. = 223—226°) sau bromhidrat (P.t. = 216—217°), deoarece baza este lichidă.

Procarbazina se prepară pornind de la acidul 4-metilbenzoic (I) care,

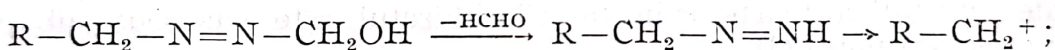
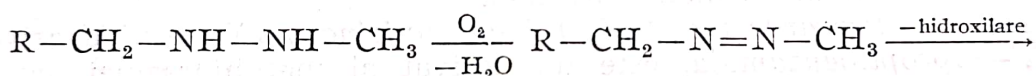


prin tratare cu clorură de tionil, trece în clorura acidă (II). Aceasta se transformă în ester metilic (III) în prezența alcoolului metilic absolut și a benzenului absolut, după metoda obișnuită. În continuare se tratează esterul metilic cu brom și se obține esterul metilic al acidului 4-brom-metilbenzoic (IV). Pentru a introduce gruparea metilhidrazină se tratează produsul intermediar (IV) cu N-metil-N,N'-bis(benziloxicarbonil)-hidrazină (V) în dimetilformamidă și în prezența hidrurii de sodiu, când se obține produsul de condensare (VI), care, prin hidroliză în mediu alcalin și acidulare, conduce la acidul 4-[-(N-metil-N,N'-dibenziloxicarbonil-hidrazino)-metil]-benzoic (VII). Acesta este trecut în clorură acidă (VIII), care este tratată cu izopropilamina (IX), obținându-se N-izopropilamida (X), a acidului (VII). Prin hidroliza grupărilor benziloxicarbonid, cu HBr în CH_3COOH , se obține procarbazona sub formă de bromhidrat [23].

Primul metabolit al procarbazinei, marcat cu ^{14}C , este azoderivatul corespunzător, iar metabolitul final este constituit din izopropilamida acidului tereftalic, identificată în plasmă și urină, la zece minute de la administrarea procarbazinei marcate, prin radioactivitatea ei [24].

Procarbazona este un agent alchilant, are un efect metilant asupra bazelor purinice din acizii nucleici, prin formarea carbocationului CH_3^+ , conform unei scheme generale de reacție proprie mecanismului de acțiune nu numai hidrazilinelor, dar și altor agenți metilanți (triazene, azo, azoxiderivați etc.).

Astfel, procarbazona se scindează în felul următor:



acest proces se caracterizează printr-o reacție enzimatică de α -hidroxilare, față de unul din atomii de azot, apoi urmează pierderea elementelor grupări, hidroxil, sub formă de formaldehidă și formarea carbocationului metilanti $\text{R}-\text{CH}_2^+$, L.V. Feyns, I. Niculescu-Duvăz [25].

Explicația acțiunii citostatice a unor derivați hidrazinici în general, al procarbazinei în special se bazează pe posibilitatea conform căreia o soluție apoasă diluată de clorhidrat de procarbazonă pusă în prezența oxigenului molecular determină degradarea acidului desoxiribonucleic, în fragmente mici, fără distrugerea substanțială a structurii de dublu helix.

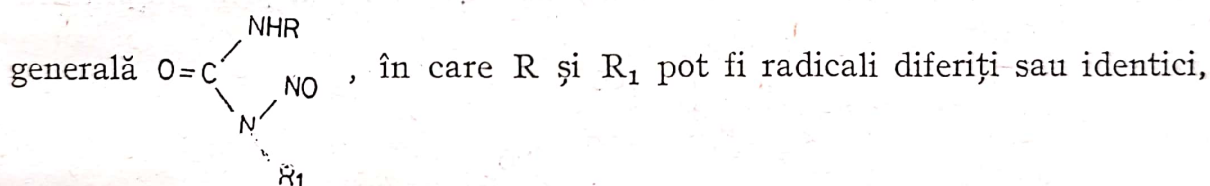
Această degradare este inhibată de catalază, peroxidază și cisteamină, în timp ce cisteina nu are decât o influență minoră. Rezultă cu claritate că produsul descompus de catalază sau peroxidază, constituie produsul care determină modificarea proprietăților fizice ale mediului de reacție. Într-adevăr, acțiunea de degradare a ADN-ului este datorită apariției apei oxigenate, formată prin reacții în lanț, pe seama radicalilor liberi existenți. Dealtfel, se știe că apa oxigenată este capabilă să degradeze ADN-ul în prezența urmelor de Fe^{++} . Reacția de mai sus este controlată experimental prin determinarea viscozității soluțiilor de acid dezoxiribonucleic, care, în contact, timp de câteva zile, cu o soluție de procarbazonă și în prezența de oxigen molecular, arată o micșorare a

acestei proprietăți, dar nu este afectată în nici un chip în absența oxigenului, înlocuit cu un gaz inert. Fenomenul de autooxidare este un fenomen brut, astfel încât punerea în libertate a apei oxigenate încetul cu încetul constituie, foarte probabil, o condiție esențială în producerea activității citotoxice. În timpul desfășurării fenomenului necesar citat, se formează agenți puternici reducători, care determină formarea de grupe hidroxil, pe seama apei oxigenate, grupe foarte reactive, care determină degradarea ADN-ului. În aceste condiții, se apreciază că ADN-ul poate constitui un reactiv pentru decelarea grupelor hidroxil [26].

Procarbazina este indicată în boala lui Hodgkin, în reticulosarcom, în leucemie, precum și în alte forme rezistente tratamentului obișnuit. Se administrează oral și parenteral, începând cu 50 mg pe zi, timp de cinci șase zile, după care se mărește doza până la 300—600 mg pe zi. Este contraindicată în insuficiența renală, hepatică și în cazul femeilor gravide.

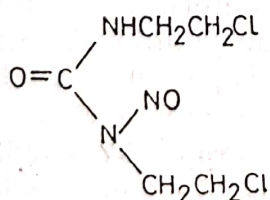
Se condiționează în capsule a 50 și 100 mg și sub formă de clorhidrat, în fiole de 250 mg. Se poate administra cu ser izotonic în perfuzie, 100—500 mg pe zi, doza medie totală administrată este de 9,3 g.

2.9.2.6. Derivați de N-alchil-N-nitrozoureee. Apariția N-alchil-N-nitrozoureeelor în terapia antineoplazică este relativ de dată recentă în raport cu ale altor derivați întrebuințați în combaterea cancerului. Exponentul noilor derivați îl constituie o serie de compuși de nitrozoureee, de formulă

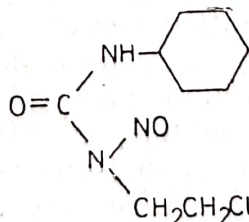


de natură alifatică, ciclică, 2-haloetil etc.

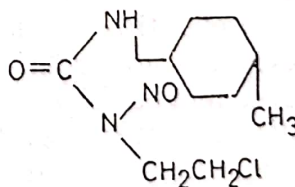
Din punct de vedere al utilizării lor practice în combaterea diferitelor forme de cancer, și în special al leucemiei, se disting: 1,3-bis(2-cloretil)-1-nitrozoureea sau B.C.N.U. (N.S.C. 409962) și un compus înrudit, 1-(2-cloretil)-3-ciclohexil-1-nitrozoureea sau C.C.N.U. (N.S.C. 95441), ambele produse, deși recente, și-au dovedit utilitatea și sînt pe cale să-și confirme,



B.C.N.U.



C.C.N.U.



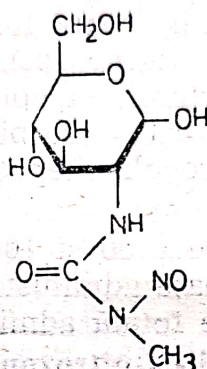
Me C.C.N.U.

în mod cît se poate de eficient, valoarea clinică. Decurînd s-a sintetizat derivatul para metilat al C.C.N.U.-ului, 1-(2-cloretil-3-(trans-4-metilciclohexil)-1-nitrozoureea sau Me C.C.N.U. (NSC 95441), medicament cu

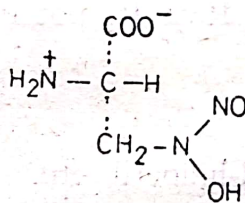
activitate antitumorală remarcabilă, care dă cele mai îndreptățite speranțe în combaterea cancerului.

Din cauza succeselor importante, seria nitrozoureei este foarte mult cercetată, fiind sintetizați un număr mare de produși [30].

Formînd un grup important al cărui reprezentant în domeniul substanțelor naturale îl constituie un antibiotic, izolat din *Streptomyces achromogenes* [31], streptozotocina, $C_{14}H_{27}O_{12}N_5$, o metilnitrozouree, derivat al β -glucozaminei, produs înzestrat cu proprietăți antimicrobiene și



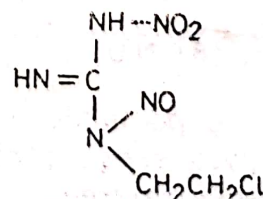
antineoplazice. Tot un derivat nitrozat natural, cu acțiune antitumorală și antivirală, izolat din lichidul de fermentație al microorganismului *Streptomyces alanosinicus*, este Alanozina, caracteristică prin simplitatea



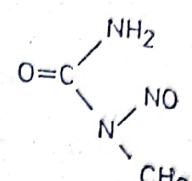
formulei sale chimice, $C_3H_7O_4N_2$, sau acidul L-2-amino-3(N-nitrozo) hidroxilaminopropionic, P.t. 190° (desc.) $[\alpha]_D = +8^\circ$ (sol. HCl normală), $[\alpha]_D -46^\circ$ (în NaOH N/10), ușor solubilă în apă [32].

Intrarea N-alkil-N-nitrozoureei în patrimoniul științific teoretic și practic al substanțelor anticanceroase a fost determinată de unele studii și observații efectuate asupra unor derivați de guanidină. Într-adevăr, activitatea favorabilă a unor nitro-nitrozoderivați de guanidină în combaterea leucemiei experimentale, L 1210, a șoarecelui a atras atenția specialiștilor, asupra lor, urmată de sintetizarea și examinarea activității unui mare număr de derivați, dintre care cel mai activ s-a dovedit a fi

1-(2-cloretil)-3-nitro-1-nitrozo-guanidina [33]



Aceste rezultate promițătoare au condus obținerea prin sinteză a unor derivați de nitrozouree, structural analogi cu derivații de guanidină, mai

sus-citați. Unuia dintre ei, 1-metil-1-nitrozourea,  i s-a des-

coperit o proprietate foarte valoroasă față de toți ceilalți agenți anticanceroși cunoscuți, aceea de a ameliora și uneori de a vindeca leucemia L 1210, inoculată atât intraperitoneal cât și intracerebral, ceea ce dovedește, în acest din urmă caz, pătrunderea substanței prin bariera sînge-creier [34]. Explicația acestui semnificativ și foarte important fenomen, constă în faptul că 1-metil-1-nitrozourea, ca și BCNU-ul și derivații cu structură similară, nu se ionizează în mediu apos la pH 7, sînt foarte solubili în lipide, proprietăți care permit străbaterea membranei celulare, cu mai multă ușurință [35].

În plus, introducerea în molecula nitrozoureeilor a grupării ciclohexil, ca atare sau substituită, la atomul de azot din poziția 3, determină mărirea coeficientului de liposolubilitate a compusului obținut, facilitînd pătrunderea prin membrana celulară a produșilor de tip CCNU, MeCCNU și a celor cu structură similară. În acest fel, derivații de N- alchil-N-nitrozouree, dar în special cei trei menționați anterior, au contribuit și contribuie în mare măsură la ameliorarea tratamentului leucemiei, mai ales a leucemiei meningeale, fapt ce a determinat extinderea acestei terapii și la alte forme ale cancerului uman. Rezultate spectaculoase au fost obținute prin terapia combinată cu alți agenți citostatici, cum este asociația BCNU-ciclofosamidă, extrem de eficace în cazuri grave de leucemie avansată, unde tratamentul cu un singur agent citostatic nu era suficient [36]. De asemenea, tratamentul experimental al leucemiei L 1210 avansate, cu BCNU sau cu metotrexat, asigură prelungirea timpului de supraviețuire cu 227% și respectiv cu 150%, spre deosebire de tratamentul combinat BCNU-metotrexat, în proporție de 4 : 1, cu care se obține o prelungire a timpului de supraviețuire de 464%, iar în proporție de 2 : 1 rezultă o medie puțin inferioară, de 405%. Prin terapia combinată se obține, în general, prelungirea timpului de supraviețuire cu de două pînă la zece ori mai mult decît în terapia cu un singur medicament [48]. În afară de rezultatele favorabile menționate mai sus, nu este lipsit de importanță a semnală o altă particularitate a N-alchil-N-nitrozoureeilor, constînd într-o puternică afinitate a lor pentru țesutul pulmonar, ceea ce implică o eficacitate ridicată în tratamentul diferitelor forme de cancer pulmonar. În acest domeniu, rezultate bune au fost obținute cu BCNU-ul, administrat oral sau parenteral, ceea ce a determinat pe specialiști să introducă în clinică CCNU-ul și MeCCNU-ul, substanțe care au dovedit a avea o activitate favorabilă asupra carcinomului Lewis avansat, întrecînd activitatea BCNU-ului. Carcinomul pulmonar Lewis

inoculat subcutan, la șoareci, constituie unul din testele cele mai remarcabile pentru examinarea activității unui agent citostatic, indicând dacă substanțele antitumorale clasice din grupa antimetaboliților, ale alchilantelor sau din alte grupe, au sau nu activitate sau au o activitate neglijabilă față de carcinomul pulmonar Lewis. Acest test constituie piatra de încercare a examinării activității unui agent citostatic, tinzând să devină un „model” pentru evaluarea activității anticanceroase. Rezultate foarte bune s-au obținut prin asocierea tratamentului chirurgical cu cel chimioterapic prin BCNU, tratament mult mai eficace decât tratamentele separate. Dintre substanțele controlate cu testul carcinomului pulmonar Lewis, MeCCNU-ul s-a dovedit a fi cel mai eficace, în sensul că activitatea favorabilă s-a putut constata, studia și caracteriza prin creșterea timpului de supraviețuire, prin regresiunea completă a tumorilor, în unele cazuri de vindecări, și prin determinarea viabilității celulelor tumorale după tratamentul cu MeCCNU, activitate care s-a putut verifica și pe diferite forme de cancer [48].

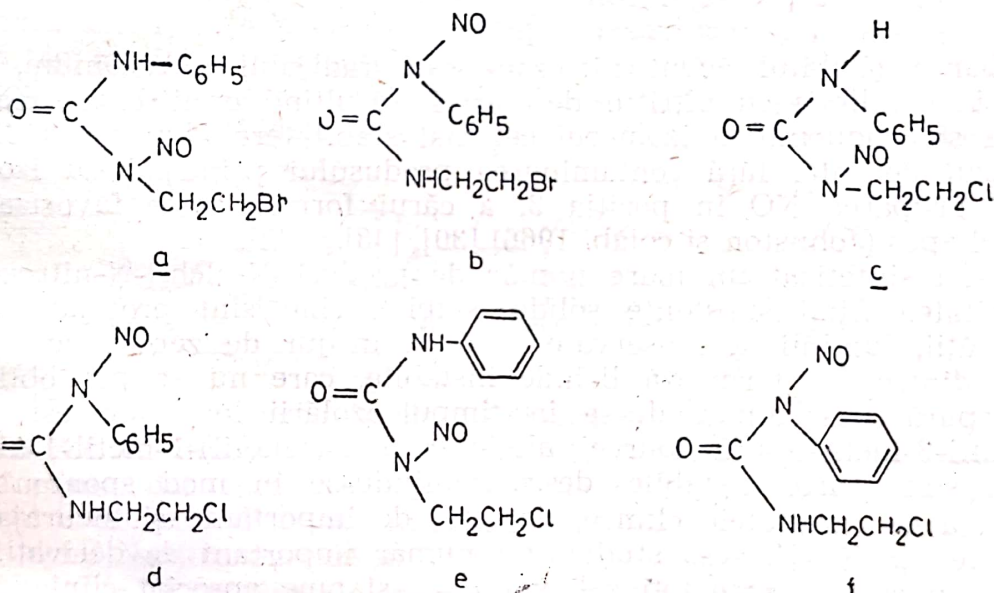
Prepararea N-alkil-N-nitrozoureeelor este, în principiu, relativ destul de simplă, dar în unele cazuri ridică probleme referitor la determinarea poziției grupării nitrozo în molecula ureei, în pozițiile 1 sau 3 sau în ambele. De asemenea, odată cu obținerea 1-(2-cloretil)-3-(trans-4-metilciclohexil)-1-nitrozoureei, sau MeCCNU, intervin și probleme de izomerie geometrică cis-trans, după cum se va vedea în continuare. Prin metode cunoscute s-a sintetizat un mare număr de derivați de uree, modificând, în cazuri particulare, tehnica de lucru obișnuită. În cazul operațiunii de nitrozare a ureelor, reiese, din experiența acumulată în acest domeniu, că este absolut necesar, pentru reușita nitrozării, ca atomul, sau atomii de azot ai ureei, să aibă un anumit grad de nucleofilitate [30], cum este cazul 1,3-bis(2-cloretil)-ureei, foarte ușor de nitrozat. Mai este necesar, pentru apariția unei activități antitumorale optime a moleculei de uree, ca substituțiile în pozițiile 1 și (sau) 3 să se facă cu grupări specifice, ca $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, și unele nuclee ciclice sau heterociclice.

Nitrozarea ureelor, convenabil substituite, are loc în mediu acid, cu o soluție apoasă de nitrit de sodiu de diferite concentrații sau prin utilizarea de nitrit de sodiu solid. Mediul acid este asigurat fie de acizii clorhidric sau acetic, fie de soluții apoase de acid formic în diverse concentrații sau, destul de frecvent, de acid formic 100%. Toți reactanții care iau parte la reacție sînt răciți între 0 și +5°. Pentru perfectarea reacției se menține la temperatura indicată mai sus, timp de 30 la 120 de minute, după care, precipitatul format se spală repede cu apă și se usucă. Se manipulează de așa manieră, încît N-nitrozoureea precipitată să fie pură, iar probele pentru controlul analitic se obțin prin spălarea și uscarea precipitatului, fără recristalizare. Astfel, de exemplu, nitrozarea 1,3-bis(2-cloretil)ureei în vederea obținerii 1,3-bis(2-cloretil)-1-nitrozoureei sau BCNU, se realizează în următoarele condiții obișnuite de nitrozare: peste 1,3-bis(2-cloretil)uree în acid formic 100%, răcit între

0 și +5° se adaugă o soluție apoasă de nitrit de sodiu, răcită la aceeași temperatură. După timpul de prefectare al reacției, precipitatul pur se izolează și se usucă [46].

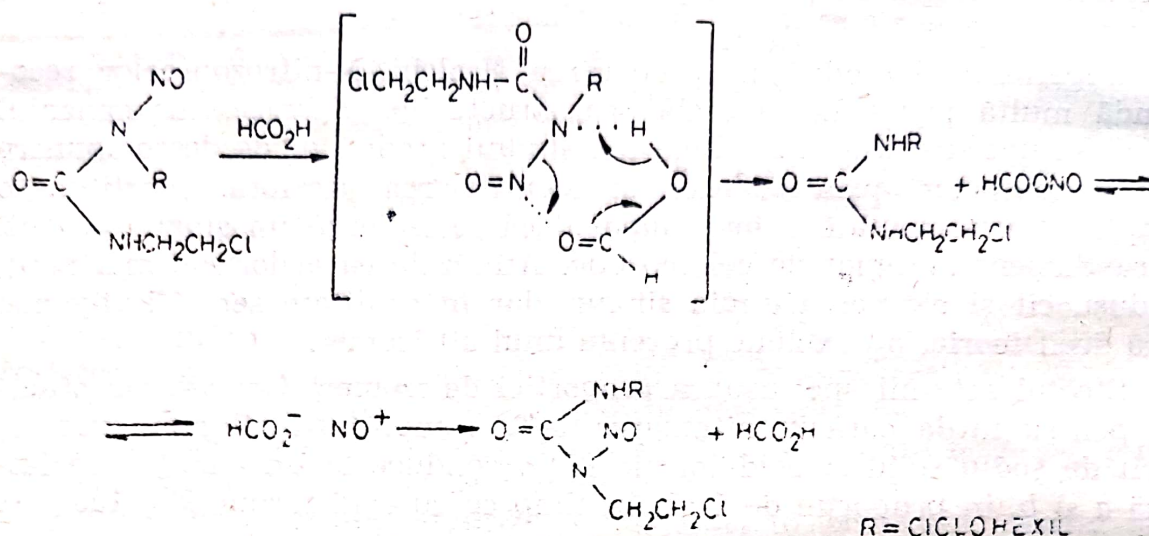
Experiența dobândită în prepararea N-alchil-N-nitrozoureei recomandă multă prudență în stabilirea structurilor chimice, în domeniul cărora se pot strecura erori. Dealtfel, studiul produșilor de descompunere al nitrozoureei, prin izolarea și identificarea acestora, constituie o dovadă de omogenitate a lor, numai dacă se izolează un singur produs, cu randament apropiat de cel teoretic. Atît izolarea a doi sau mai mulți produși, cît și obținerea unuia singur, dar în cantitate semnificativ mai mică decît teoria, nu exclude prezența unui alt izomer.

Efectul acțiunii apei asupra proporției de izomeri formați, s-a observat pentru întia oară la nitrozarea 1-(2-brometil)-3-fenilureei, care, cu nitrit de sodiu solid și acid formic 85%, conduce la un amestec de izomeri *a* și *b*, în proporție de 1 : 1, în timp ce cu acid formic 98—100% se



obține numai produsul *a*. Rezultate similare se obțin cu 1-(2-cloretil)-3-fenilureea, conducînd la amestecul de izomeri *c* + *d*, și cu 1-(2-cloretil)-3-ciclohexilureea. În acest din urmă caz, cînd nitrozarea se face cu acid formic nediluat și cu un volum egal de soluție apoasă de nitrat de sodiu 5—6%, se obține un amestec de izomeri constituit din circa 65% *e* și 35% *f*. Este remarcabil faptul că toate aceste amestecuri sînt transformate în produși *a*, *c* și respectiv *e*, produși activi, cu randamente ridicate, dacă sînt dizolvați în acid formic pur de 98 la 100%, lăsați un timp, pentru perfectarea reacției, și apoi obținuți prin precipitare din apă. Este probabil că în acest caz transferul grupării nitrozo se face prin intermediul nitritului de formil, HCOONO, substanță identificată, prin spectroscopie în soluțiile de nitrit de sodiu în acid formic 85%,

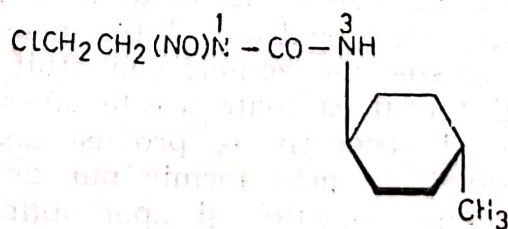
transfer care se realizează conform ecuației următoare:



Dar veritabilul agent nitrozant este radicalul nitrozonium, NO^+ , aflat în echilibru cu nitritul de formil, rezultând o nitrozare mai eficientă și conducând la izomerul cel mai stabil termodinamic, CCNU-ul în cazul de față, fără contaminarea produsului principal cu izomerul avînd gruparea NO în poziția 3, a cărei formare este favorizată de mediul apos (Johnston și colab. 1966) [30], [48].

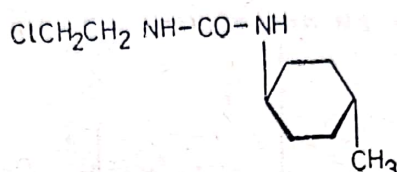
S-au sintetizat un mare număr de produși N-alkil-N-nitrozouree, majoritatea fiind substanțe solide, stabile, cînd sînt protejate contra umidității, luminii și conservate la rece, în jur de zero grade; totuși unele dintre ele formează lichide instabile, care nu se pot obține în stare pură, descompunîndu-se în timpul izolării lor, cum este cazul 1-t-butil-3-metil-N-nitrozoureei; altele, ca 3-(2-cianetil)-1-metil-1-nitrozoureea, sînt foarte instabile, descompunîndu-se în mod spontan* [30].

Față de rezultatele clinice, deosebit de importante și încurajatoare, obținute cu CCNU, s-au studiat un număr important de derivați, substituiți în ciclu; dintre toți cel mai activ și bine apreciat clinic, la ora actuală, este 1-(2-cloretil)-3-(4-transmetilciclohexil)-1-nitrozoureea sau MeCCNU, radicalul metil din poziția 4 a ciclului, aflîndu-se în poziția trans, față de restul nitrozat, substituit la atomul de azot din 1:

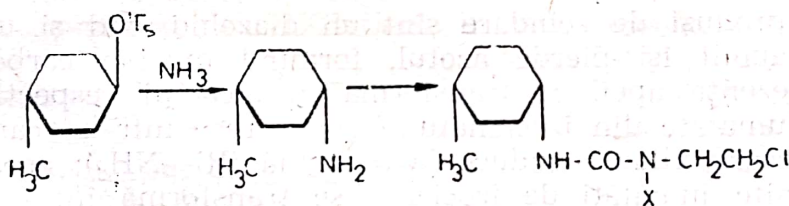


* Probabil dintr-o excesivă măsură de prevedere, literatura consultată semnalează într-un singur caz conservarea unei probe de CCNU la -18° [37], ceea ce, firește, este exagerat.

Poziția trans a radicalului metil a fost verificată prin prepararea formelor cis și trans ale aminei respective, 4-metilciclohexilamina, a conversiuni lor în nitrozoureele respective și a comparării proprietăților acestora din urmă, cu compuși de origine certă. Astfel, trans-4-metilciclohexilamina se obține prin reducerea cu sodiu metallic și alcool a 4-metilciclohexanonoximei; odată transamina obținută, se purifică în stare de clorhidrat, iar punctul de topire al acesteia concordă cu al unui produs autentic. Prepararea 1-(2-cloretil)-3-(4-transmetilciclohexil)-ureei, în vederea nitrozării ulterioare, a fost realizată pornind de la amina respectivă



pură, transformată apoi în MeCCNU prin nitrozare. Este interesantă comportarea izomerului cis al MeCCNU-ului, 1-(2-cloretil)-3-(4-cismetilciclohexil)-ureea, care prezintă în timpul preparării o inversiune pozițională, ce merită a fi menționată. Astfel, plecând de la trans-4-metilciclohexiltosilatul respectiv, prin aminoliză se obține cis-4-metilciclohexilamina care, prin metodele obișnuite, se poate transforma în ureea res-



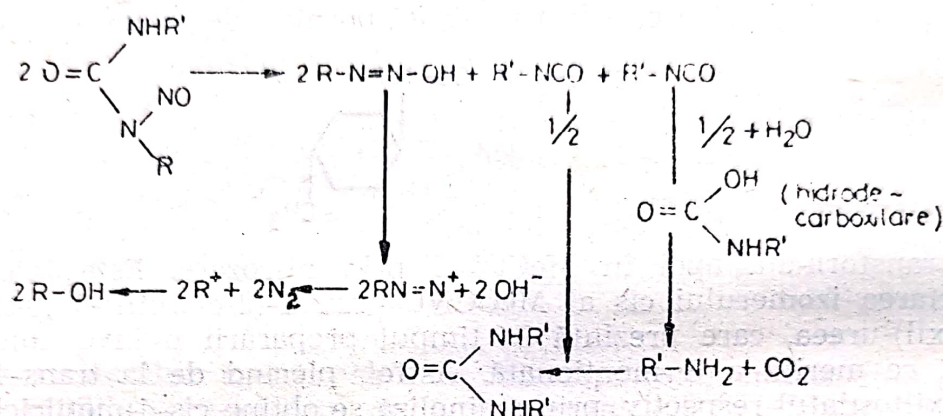
pectivă ($X = \text{H}$) și aceasta, la rândul ei, prin nitrozare, trece în izomerul cis al MeCCNU-ului ($X = \text{NO}$) [30], lipsit de importanță din punct de vedere clinic, dar care, așa cum s-a menționat, se poate converti în izomerul trans, prin dizolvare în acid formic 100%.

N-alkil-N-nitrozoureele, în special cele întrebuințate în mod practic în combaterea cancerului, sînt compuși cu o deosebită reactivitate chimică, astfel încît puse în condiții fiziologice nu au nevoie de echipament enzimatic specific pentru a se scinda în organism în molecule active biologic. Reactivitatea lor chimică se stabilește determinînd, în diferite condiții experimentale, timpul de înjumătățire ($T/2$) al activității produsului cercetat, după cum reiese din următorul tabel, rezumat din unele date din literatură [38].

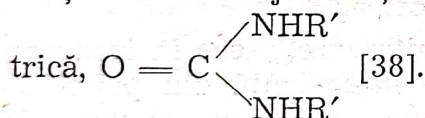
$T/2$ în minute, $T = 37^\circ$		
Produse	pH 7,2 tampon fosfat	pH 7,4 singe total; ser tampon fosfat
BCNU	43	57
CCNU	53	45
Me CCNU	53	62

Din aceleași date putem adăuga acestui tabel unele completări în sensul că $T/2$ a BCNU-ului în plasma de câine, este in vivo de 15 minute, in vitro de 20 minute, iar în lichidul cerebrospinal al câinelui, maimuței și al omului, sub 15 minute, stabilitatea maximă fiind obținută la pH 4, când $T/2$ este de opt ore.

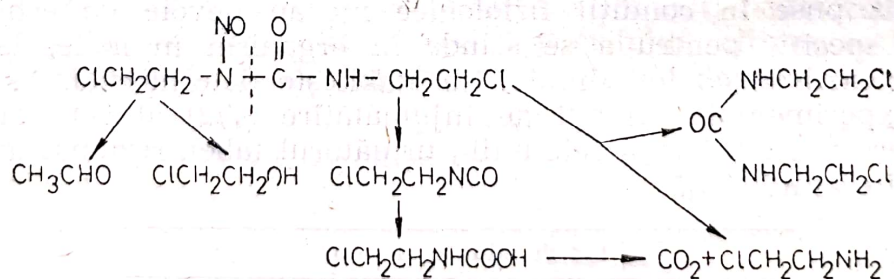
Descompunerea în mediu apos a 1-nitrozoureeilor-1,3-disubstituite conduce la formarea unei ureei simetrice, a unui alcool, la degajarea de azot și de bioxid de carbon, după următoarea schemă de reacție:



Primii produși de scindare sînt un diazohidroxid și un izocianat; primul metabolit își pierde azotul, formînd un ion carbonium (R^+), care, în prezența apei, se transformă în alcoolul respectiv ($\text{R}-\text{OH}$). Cu apa, o jumătate din izocianatul format trece într-un carbamat, care prin hidrodecarboxilare conduce la o amină ($\text{R}'-\text{NH}_2$); aceasta în prezența celeilalte jumătăți de izocianat se transformă într-o uree simetrică,



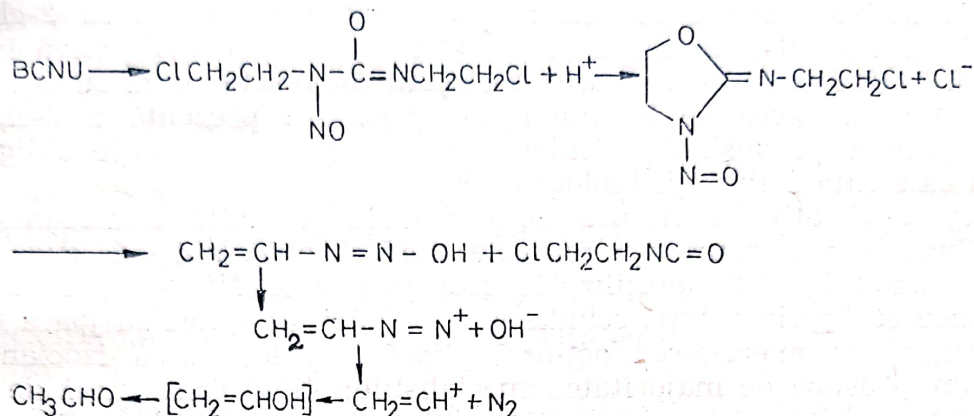
Scindarea BCNU-ului are loc între atomul de azot nitrozat și gruparea carbamil, fracțiunea amidă conducînd la 2-cloretilizocianat, compus care prin hidroliză și decarboxilare trece în 2-cloretilamină, formînd,



în prezența 2-cloretilizocianatului, 1,3-bis(2-cloretil)-ureea. Din fracțiunea nitrozată a moleculei rezultată acetaldehidă și 2-cloretanol.

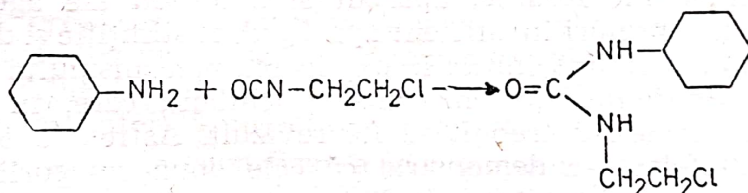
În cazul BCNU-ului, prima fază a scindării în mediu apos, se traduce prin pierderea protonului din gruparea NH, ciclizîndu-se într-o

oxazolidină instabilă, ca intermediar, concomitent cu eliminarea ionului de clorură; la rîndul ei aceasta este transformată în etilendiazohidroxi-



dul corespunzător și 2-cloretilizocianat. Primul intermediar trece în alcool vinilic, care formează aldehida acetică [38].

După cum se vede din reacțiile de mai sus, 2-cloretilizocianatul format poate fi hidrolizat la 2-cloretilamină, operînd în soluție apoasă la pH fiziologic; în soluție mai concentrată, hidroliza poate fi oprită, caz în care 2-cloretilamina reacționează cu 2-cloretilizocianatul, pentru a conduce la uree asimetrică. Cu CCNU-ul, în mod analog, rezultă o uree asimetrică:



Astfel, posibilitatea de carbamoilare, în felul arătat mai sus, a funcțiilor amină ale unor macromolecule, de exemplu de tip histonă, poate explica unele efecte biologice ale nitrozoureelelor.

În prezența substanțelor alcaline, N-alchil-N-nitrozoureele, N-metil-N-metilnitrozouretanul și derivații analogi, formează diazoalcani, cum s-a arătat anterior, agenți prin excelență alchilanți și cărora li s-a atribuit, inițial în totalitate, acțiunea alchilantă a produselor de mai sus [39]. Studii ulterioare au demonstrat însă că BCNU-ul, de pildă, ca și celelalte nitrozoureei întrebuintate cu succes în terapia anticanceroasă, au o activitate alchilantă, însă majoritatea acțiunii se datorează formării 2-cloretilaminei, puternic agent alchilant, mai curînd decît diazoalcanilor. Studiindu-se comparativ acțiunea alchilantă a BCNU-ului și a produsilor lui de scindare, prin comportarea față de 4(p-nitrobenzil)-piridina, reactiv de colorație a agenților alchilanți — colorație albastră —, a reieșit că prezența grupării 2-cloretil la atomul de azot din poziția 3 a nitrozoureelelor este necesară pentru formarea culorii și, mai precis, atomul de clor din poziția 2 determină apariția ei, dovadă fiind faptul că

3-clorpropilizocianatul nu reacționează în nici un fel cu reactivul de mai sus. S-a mai demonstrat că 2-cloretilamina dă o colorație mai intensă decât izocianatul respectiv din care derivă, concluzie logică pentru nitrozoureele active biologic ce conțin în molecula lor gruparea 2-cloretil. În schimb, 1-metil-1-nitrozoureea, ca și compușii similari, activă în leucemia L 1210, lipsită de gruparea 2-cloretil nu reacționează cu 4(p-nitrobenzil)-piridina, ceea ce înseamnă că eventuala prezență a 2-cloretilaminei printre produșii de scindare, nu constituie o condiție obligatorie pentru existența activității biologice [40].

Deși explicația biochimică absolut clară și logică a mecanismului de acțiune a nitrozoureeilor nu este perfect elucidată s-a sugerat că alchilizocianatul — 2-cloretilizocianatul pentru BCNU — provenit din fracțiunea carbonilică după scindarea moleculei, ar putea să joace un rol determinant în exercitarea acțiunii citostatice. Formarea izocianatului este admisă astăzi de majoritatea specialiștilor, fiind confirmată de unele experiențe in vitro și in vivo, astfel încât se poate considera că acțiunea de inhibiție a BCNU-ului și a N-alchilnitrozoureeilor din aceeași categorie, se datorește prezenței izocianatului, care, în final, se transformă în amină. Așa se explică de ce BCNU-ul este de două ori mai activ decât azotiperita în acțiunea de inhibiție al unui sistem enzimatic total, preparat din celule ascitice L 1210, incubate cu fiecare din cele două citostatice, știut fiind că BCNU-ul are o activitate alchilantă mult mai slabă decât azotiperita, față de 4(p-nitrobenzil)-piridina [41].

Compararea efectelor produse, asupra comportării microorganismelor, de N-alchil-N-nitrozouree, aparent similare cu ale agenților alchilanți, a dus la interpretări insuficient aprofundate științific și deci la concluzii premature, contribuind inițial la explicarea mecanismului de acțiune al acestora prin existența unui mecanism alchilant, care, în fața datelor experimentale precise, a trebuit să fie revizuit. Astfel, la o analiză mai atentă a rezultatelor s-a demonstrat că cele două categorii de compuși antitumorali acționează față de microorganisme prin mecanisme deosebite. Dar fapte experimentale precise, și extrem de convingătoare, au scos în evidență, fără înconjur, rolul important al izocianatilor în mecanismul biologic de acțiune al N-alchil-N-nitrozoureeilor. În consecință, s-a căutat să se demonstreze experimental căruia sau căroră dintre produșii de scindare le revine acțiunea antitumorală a CCNU-ului, în comparație cu aceea a unui agent alchilant, cum este ciclofosfamida și cu a BCNU-ului, luându-se ca test comparativ durata de supraviețuire (S-faza) a animalelor tratate cu produșii de mai sus, față de cele netratate, toate însă fiind inoculate cu celule de ascită leucemică L 1210; răspunsurile obținute au fost raportate la cele obținute cu CCNU. Rezultatele acestor experiențe au permis să se tragă concluzii, deocamdată inatacabile, în sensul că se obține prelungirea S-fazei la dublu cu CCNU și BCNU, iar dintre produșii de scindare numai cu ciclohexilizocianatul. Dintre aceștia din urmă, ciclohexilamina și N,N-diciclohexilureea, iar ca agent alchilant ciclofosfamida, nu determină prelungirea S-fazei.

În concluzie, după tratamentul cu CCNU, responsabil, cel puțin în parte, de prelungirea S-fazei este ciclohexilizocianatul [42].

Cu ajutorul moleculei de CCNU, marcată cu ^{14}C la grupările ciclohexil sau etilen, s-a examinat radioactivitatea CCNU-ului după ce acesta a fost incubat, fie cu suspensii de celule leucemice L 1210, fie in vitro cu acizi nucleici și cu proteine, fie experimentînd pe animale intacte. S-a ajuns la constatarea că, fracțiunea ciclohexil — ^{14}C a fost exclusiv legată de proteine și în mică măsură, de acizii nucleici, pe cînd gruparea etilen — ^{14}C s-a legat într-o proporție redusă, atît de acizii nucleici, cît și de proteine.

Concluzia finală a acestor importante experiențe arată că CCNU-ul modifică proteinele din punct de vedere chimic pe calea principală a ciclohexilcarbamcilării, iar acizii nucleici, prin mecanismul alchilării. Această capacitate reacțională dublă a CCNU-ului explică atît acțiunea sa anticanceroasă foarte largă, cît și activitatea față de tumorile rezistente la agenții alchilanți.

Grupul constituit din cele trei nitrozoureei întrebuintate cu succes în clinică, BCNU, CCNU, MeCCNU, ca și alți derivați similari, sînt substanțe foarte sensibile și trebuie conservate cu grije. Cele trei medicamente sînt substanțe de culoare gălbuie, datorită cromoforului nitrozo, sînt cristalizate, avînd următoarele puncte de topire: BCNU $30-32^\circ$, CCNU 96° , MeCCNU 70° ; se poate reține că, puse pe piele, cristalele de BCNU se topesc. Nitrozoureele terapeutice sînt solubile în solvenții organici, în special în alcool și în lipide. Solubilitatea lor în apă este aproape nulă, cu excepția BCNU-ului, care are totuși o apreciazabilă solubilitate în mediu apos; astfel 1 g de BCNU se dizolvă în circa 250 ml ser fiziologic. Pentru prepararea soluțiilor injectabile ale acestor medicamente, se dizolvă cantitatea prescrisă în cel mai mic volum necesar de alcool de 50° , apoi se diluează cu apă distilată sterilă în limitele reclamate de administrarea parenterală, injecție sau perfuzie, intravenoase.

În ceea ce privește repartizarea în organism a BCNU-ului marcat cu ^{14}C , s-a constatat că, la om, medicamentul este prezent în lichidele organismului o perioadă foarte scurtă, găsindu-se răspîndit mai ales în plasmă și țesuturi, iar imediat după administrare, lichidul cerebrospinal conține cantități însemnate de medicament. După această scurtă perioadă, BCNU-ul se metabolizează rapid. S-a constatat că la șoarece, excreția medicamentului se face prin bilă, punîndu-se în evidență, în același timp, o recirculare enterohepatică, prezentă și la om și care determină o repartizare cantitativă inegală și inconstantă în plasmă.

CCNU-ul, marcat cu ^{14}C , este repede degradat, circa 75% din medicamentul administrat se elimină prin urină, iar aproximativ 10% sub formă de bioxid de carbon. De asemenea, medicamentul se leagă de proteinele lichidului cerebrospinal în proporție de circa 60%, concentrația în acest lichid fiziologic reprezentînd în jur de 50% din nivelul CCNU-ului acumulat în plasmă [50].

Se știe că efectele substanțelor cu acțiune antitumorală se datoresc inhibiției sintezei ADN-ului și a proteinelor; din acest punct de vedere cele trei nitrozoureei terapeutice, constituie un grup de medicamente cu o foarte mare eficiență și o largă aplicare în combaterea cancerului.

Astfel, rezultate bune s-au obținut în carcinomul tractului gastric, cu 24% răspunsuri obiective pentru BCNU și 25% cu CCNU. De asemenea, în cancerul pulmonar, în clinică se dă preferință terapiei asociate: de exemplu, CCNU-ul se administrează per oral în doză de 100 mg/m², la fiecare șase săptămîni, împreună cu hidroxiureea, 750 mg/m² de patru ori pe zi, două zile pe săptămîna, obținîndu-se o supraviețuire în medie de patru luni și jumătate. În combaterea carcinomului pulmonar, BCNU-ul a asigurat o supraviețuire de un an la 13,4% din cazurile clinice cercetate. Aceasta dovedește și confirmă încă o dată rezistența tumorilor pulmonare la atacul medicamentelor cu acțiune anticanceroasă în general, al nitrozoureei în special [48]. Totuși, se observă un progres în tratamentul cu MeCCNU; astfel, în cazurile de carcinom bronhogenic inoperabil, la doza de 180 mg/m², administrată per oral la interval de șase săptămîni, răspund, cu o regresie de peste 50% a leziunii, circa 19% din pacienții tratați. Se pot remarca rezultatele mai bune obținute la bolnavii cu o stare imunologică foarte bună [43].

În boala Hodgkin, s-a utilizat CCNU-ul, în doză de 100 mg/m², administrîndu-l la fiecare șase săptămîni, comparativ cu BCNU-ul, administrat cîte 200 mg/m², la același interval de timp. S-au obținut rezultate obiective la 74% din bolnavii tratați cu CCNU și 26% la cei cu BCNU, constatîndu-se superioritatea CCNU-ului în tratamentul acestei forme de cancer.

CCNU-ul este destul de activ în combaterea gliomului malign obținîndu-se remisiuni totale și parțiale în 28% din cazuri, tratate cu 130—150 mg/m², prin administrarea per orală.

În leucemie, BCNU-ul a dat speranțe îndreptățite în clinică atît în leucemia meningeală, cît și în cea acută limfocitară.

În combaterea tumorilor cerebrale, BCNU-ul s-a dovedit a fi foarte activ și cu toate că medicamentul micșorează activitatea măduvei osoase, nu s-au citat complicații serioase. În această formă de cancer, experiențele clinice arată că prin BCNU s-au obținut răspunsuri obiective în 42% din cazurile studiate.

În melanomul malign, BCNU-ul este activ pe cale intravenoasă, cu 16% răspunsuri obiective, dar terapia combinată, de exemplu, cu vincristină conduce la rezultate mai bune, constatîndu-se o regresie obiectivă la 44% din cazurile cercetate.

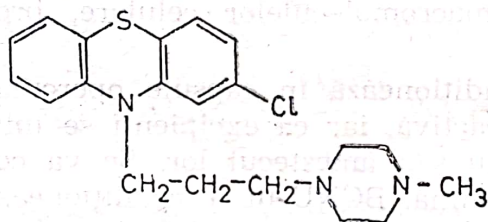
Unele rezultate mulțumitoare s-au obținut cu BCNU-ul în diferitele localizări tumorale, cum ar fi cancerul mamar, ovarian, testicular, al prostatei [48].

Totuși, pentru unele forme de cancer, preferințele clinicienilor par să se îndrepte către MeCCNU, mai puțin toxic decît celelalte nitrozoureei aplicate în clinică, medicamente cu care s-au obținut răspunsuri obiective promițătoare la pacienții cu diferite forme de cancer, ca tumori cerebrale, boala lui Hodgkin, limfom sau sarcom al celulelor reticulare etc. [44].

Cele trei nitrozoureei, BCNU-ul, CCNU-ul și MeCCNU-ul, sînt medicamente similare, ca structură chimică și este logic să se presupună a avea și proprietăți similare, calitativ, cum sînt proprietățile fizico-chimice,

farmacodinamice, terapeutice ca și toxicitatea. Sub aspect cantitativ, există oarecare diferențe, semnalate în comportarea lor în combaterea cancerului. Sub acest aspect este interesant și util a fi cunoscute câteva date și caracteristici suplimentare, legate de toxicitatea lor.

De o manieră generală se poate spune că atât BCNU-ul, CCNU-ul, cât și MeCCNU-ul sînt medicamente destul de toxice. Astfel, BCNU-ul, experimentat pe ciîni și maimuțe, administrat zilnic în doze de 50—105 mg/m², determină tulburări severe, uneori ireversibile, asupra sistemului hematopoietic, asupra ficatului și rinichilor, ceea ce a determinat pe specialiști să renunțe la administrarea zilnică. BCNU-ul este iritant și aplicat topic produce un eritem dermic, urmat de „tăbăcirea” pielii, iar prin perfuzie, la locul de administrare, produce o senzație de arsură. Perfuzia rapidă pe cale intravenoasă produce colorarea pielii și apariția lacrimilor; nu se semnalează vreo modificare a tensiunii sanguine sau a pulsului, dar greața și vărsăturile apar pînă la două ore de la administrare, persistînd o perioadă de patru pînă la șase ore. Aceste fenomene sînt mai persistente cu doze mari și se combat, prevenindu-le și atenuîndu-le prin administrare de medicamente antiemetice, de preferință fenotiazinice, cum este proclorperazina, al cărui dimaleat



este sub denumirea de stemetil sau dimaleatul de 3-clor-10-[3-(4-metil-1-piperazinil)-propil]-fenotiazina. Dar manifestarea cea mai caracteristică și cea mai severă a toxicității acestui medicament, și în general a nitrozoureelor, o constituie acțiunea sa asupra sistemului hematopoietic, exprimat prin inhibiția funcționalității normale a măduvei, avînd drept consecință scăderea sub normal a leucocitelor și a plachetelor sanguine, determinînd leucopenie și respectiv trombocitopenie, fenomene care, uneori, pot deveni alarmante. O altă caracteristică importantă a fenomenelor toxice menționate o constituie apariția lor tardivă, la două, trei săptămîni de la administrare, cu o durată de două pînă la trei săptămîni. Se mai poate adăuga că trombocitopenia apare de regulă mai devreme decît leucopenia [45].

CCNU-ul prezintă aceleași fenomene toxice ca și BCNU-ul; nu s-au semnalat complicații renale, hepatice sau ale sistemului nervos central, la doza obișnuită de 130 mg/m², dar apar, în schimb, 24—26 zile de la administrarea medicamentului, fenomene de anemie ușoară și de trombocitopenie, cu mai puțin de 50000 plachete/mm³ [37].

MeCCNU-ul are o toxicitate identică calitativ cu a celorlalți produși similari, dar mai redusă cantitativ, BCNU-ul și CCNU-ul avînd o toxicitate dublă [41]. Dozele mari de 290 mg/m² produc efecte toxice

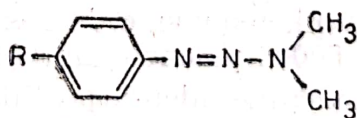
severe, iar la doza terapeutică, de 170 mg/m^2 , efectele secundare sînt tolerabile, rezultînd o medie maximă de scădere a plachetelor sanguine la $182.000/\text{mm}^3$. Cu doze superioare, de 220 mg/m^2 și de 290 mg/m^2 , plachetele scad la $120.000/\text{mm}^3$, respectiv la $82.000/\text{mm}^3$. Timpul mediu de apariție a trombocitopeniei este de 24 de zile, numărul plachetelor revenind la normal după șase zile. Leucopenia este prezentă în cazuri rare la doze de 130 mg/m^2 , fiind destul de accentuată, dar nu severă, la 220 mg/m^2 , cînd numărul leucocitelor este de $3780/\text{mm}^3$. Apariția leucopeniei are loc pînă în 31 de zile de la administrare, revenind la normal în decurs de șase zile. În funcție de doza administrată, în unele cazuri, dar nu întotdeauna, pot interveni efecte cumulative. Acestea nu survin în mod regulat, nu sînt în funcție de doză și reiese că nu toți bolnavi prezintă aceste efecte [44].

Ca și altor produse antitumorale, N-alchil-N-nitrozoureele li se atribuie însușiri cancerigene, datorită produșilor de metabolism. Într-adevăr metaboliții rezultați din scindarea în organism a nitrozoderivaților, care sînt foarte reactivi, în special carbocationii cu viață scurtă, pot explica apariția acțiunii cancerigene. Din studiile întreprinse a reieșit că activitatea cancerigenă a N-nitrozoderivaților este legată de capacitatea lor de metilare a macromoleculelor celulare, proteine sau acizi nucleici [46], [47].

CCNU-ul se condiționează în capsule operculate, fiecare conținînd 20 mg de substanță activă, iar ca excipienți se folosesc lactoza, 80 mg, stearatul de magneziu sau amestecul lor. Se va conserva la rece, ferit de umezeală și de lumină. BCNU-ul se condiționează în capsule operculate de 25 mg.

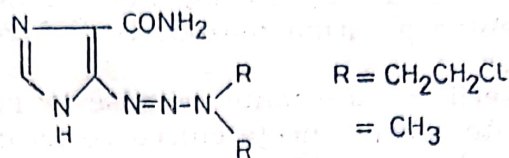
2.9.2.7. Triazene. Deși cunoscute de mai mult timp, studiile asupra acestei clase de substanțe s-a dezvoltat într-o măsură foarte mare, sintetizîndu-se un număr considerabil de triazene, pe baza observațiilor făcute prin anii 1955, 1956, cînd s-a constatat, la unele 3,3-dimetiltriazene, o certă și promițătoare activitate antitumorală întîi experimentală, apoi chiar pe om, soldată, în fază de observație, cu inhibarea creșterii sarcomului 180, a adenocarcinomului mamar și cu prelungirea timpului de supraviețuire a șoarecilor purtători de tumori spontane.

Formula generală a triazenelor, cercetate în scopul combaterii cancerului, este: $\text{Ar}-\overset{1}{\text{N}}=\overset{2}{\text{N}}-\overset{3}{\text{N}}\begin{matrix} \text{Alc} \\ \text{Alc} \end{matrix}$ iar dintre primele substanțe studiate au fost 3,3-dimetil-1-fenil triazenele:



în care R poate fi H, CH_3 , NO_2 etc.

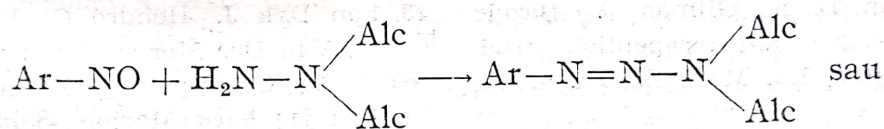
Cei mai activi compuși pentru combaterea cancerului s-au dovedit a fi 5(4)-[3,3-bis(cloretil)-1-triazeno]-imidazol 4(5)-carboxamida (TIC) sau 5(4)-[3,3-dimetil-1-triazeno]-imidazol 4(5) carboxamida (DIC), compuși



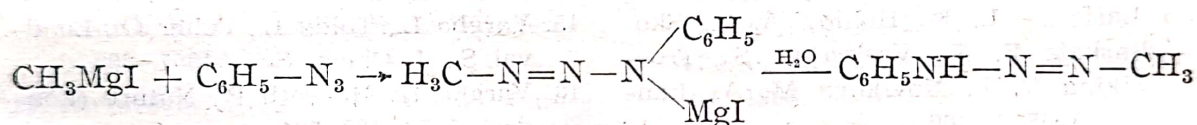
care se întrebuințează în tratamentul melanomului malign.

Activitatea anticanceroasă manifestată de acești compuși se datorește funcției triazeno [51], deoarece s-a dovedit că și triazenele ce nu conțin ciclul imidazol sint înzestrate cu activitate antitumorală.

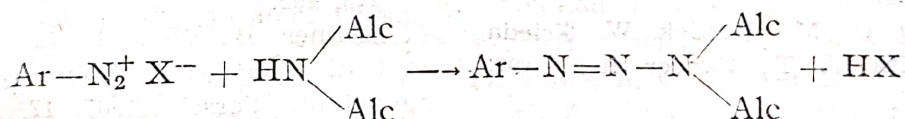
Triazenele se pot obține din nitrozoderivați și alchilhidrazine, conform reacției:



din azide și compuși Grignard:



sau, de asemenea, condensând aminele primare sau secundare cu halogenura de arildiazonium:



Literatura semnalează sinteza unui derivat antileucemic, 5(4)-[3,3-bis(2-cloretil)-1-triazeno]-imidazol-4(5)carboxamida (TIC) [52], deja amintit, produs insolubil, care se izomerizează ușor, pierzându-și activitatea. Se obține condensând 5-diazoimidazol-4-carboxamida cu bis(2-cloretil)-amina, în mediu de metanol, la o temperatură de 15—20°; R este destul de ridicat 65—75%.

Această substanță s-a încercat pe scară largă la nivel experimental, constatându-se existența unui spectru larg al activității antitumorale, prezentă chiar în cazurile rezistente față de agenții alchilanți obișnuiți [51]. La om, s-a studiat acțiunea produsului în cazurile de cancer diseminat al sîmului. Experimentarea s-a făcut comparativ cu CCNU, obținându-se la 10% din pacientele tratate regresii totale cu amîndouă produsele, cu un avantaj pentru CCNU, medicament care se administrează oral (130 mg/m², doză unică), față de TIC, administrat intravenos, cîte 900 mg/m², zilnic, timp de cinci zile. Este important să semnalăm

că nici un alt agent antitumoral nu a dat rezultate atât de încurajatoare în tratamentul cancerului diseminat al sînului [54].

Mecanismul de acțiune al triazenelor implică formarea agenților metilanți, fie după o monodemetilare enzimatică, fie în urma disociației compusului inițial pentru a forma diazoderivați înzestrați cu proprietăți alchilante accentuate.

Studiul acestei serii de substanțe se găsește în plină dezvoltare și cu toate că nu se poate afirma încetățenirea în terapeutică a unui medicament făcînd parte din această serie, studiile continuă în speranța găsirii unui medicament valoros.

BIBLIOGRAFIE

1. Goodman L. S., Gilman A., Bazele farmacologice ale terapiei, trad. românească, Ed. Medicală, București, 1960.
2. Bergel F., Stock A., J. Chem. Soc., 1954, 2409; 1955, 1223.
3. Larionov L. F., Hohlov A. S., Skodinskaia E. N., Vasina O. S., Troosikina V. I., Novikova M. A., Lancet, 1955, 2, 169.
4. Arnold H., Bourceaux F., Brock N., Naturwiss., 1957, 45, 64; Nature, 1958, 181, 931.
5. Bagley C. M., Bostick W. Frieda., De Vita V. T., Cancer Res., 1973, 33, 226.
6. Arnold H., Bouceaux F., Brock N., Arzneimitt. Forsch., 1961, 11, 143.
7. Alarcon R. A., Meinhofer J., Ather-ton E., Cancer Res., 1972, 32, 2519.
8. Rauen H. M., Reisch A., Schriewer H., Arzneimitt. Forsch., 1964, 14, 176.
9. Rauen H. M., Norpoth K., Naturwiss., 1965, 52, 477.
10. Alarcon R. A., Meinhofer J., Ather-ton E., Cancer Res., 1972, 32, 2520.
11. Hill D., Russel Laster W. jr., Struck F. R., Cancer Res., 1972, 32, 658.
12. Norpoth K., și colab., Z. Physiolg. Che., 1970, 351, 377, in D. Hill și colab., loc. cit. (14).
13. Fan Dyk J., Hendré C., Falkson H. C., Van Der Merme Alma M., Struck F. R., Cancer Res., 1973, 33, 1016.
14. Hill D., Kirk Marion, Salah El Da-reer, Struck F. R., Cancer Res., 1973, 33, 1016.
15. Vargha L., Toldy L., Feher Ö., Lend-vai S., J. Chem. Soc., 1957, 805.
16. Vargha L., Horvath P., Nature (Lon-dra), 1959, 183, 394.
17. Kellner B., Nemeth L., Horvath P., Institoris L., Nature (Londra), 1967, 213, 402.
18. Kellner B., Nemeth L., Sugar J., Gati E., Palyi I., Dobrossy L., Arz-neimitt. Forsch., 1967, 17, 1037.
19. Gerson K., Cochran J. E., White L. A., Monahan R., Krumkalns E. V., Scroggs R. E., Mills J., J. Med. Pharm. Chem., 1959, 1, 223.
20. Bestian H., Ann. Chem., 1950, 566, 210.
21. Domagk D., Ann. N. Y. Ac. Sci., 1958, 68, 1197, in A. Burger, loc. cit., p. 696.
22. Petersen S., Gauss W., Urbschat E., Angew. Chem., 1955, 67, 217; Gauss W., Petersen S., Angew. Chem., 1957, 69, 252, in A. Burger, loc. cit., p. 763.
23. Gauss W., Domagk H., 1958 Patent German, nr. 1044816, in C.A., 1961, 55, 11435 f.

49. Shmidt L.H., 1970, in Carter S. K. și colab., loc. cit.
50. Oliverio V. T. și colab., 1968 in Carter S. și colab. loc. cit.
51. Stanley Audette R.C., Connors A. Th., Mandel G. H., Merai K., Ross C. J. W., Biochem Pharmacol. 1973, 22, 1855.
52. Fulmer Shealy Y., Krauth A. C., Lee B. Holum., Fitzgibbon E. W., J. Phar Sci., 1968, 57, 83.
53. Ahmann L. D., Bisel F. H., Hahn R. G., Cancer Research, 1973, 33, 1707.

2.9.3. ANTIMETABOLIȚI

Sînt substanțe de structură foarte apropiată cu aceea a metabolitelor celulare normale, de care diferă prin foarte mici modificări în moleculă. Prezența în organism a antimetabolitelor îngreunează, pînă la a împiedica total formarea și utilizarea metabelitelor naturali, lipsind astfel metabolismul de posibilitatea de a se desfășura în mod normal.

Medicamentele din categoria de față nu produc leziuni ale nucleoproteidelor, cum este cazul substanțelor alchilante, dar, în schimb, au proprietatea de a inhiba sinteza acizilor nucleici și a proteinelor.

De o mare dezvoltare s-au bucurat studiile asupra antimetabolitelor de natură purinică și pirimidinică, nuclee heterociclice care stau la baza structurii unor metaboliți intermediari cu rol capital în sinteza acizilor nucleici. Antimetabolii cu structura mai sus-citată deranjează această sinteză, tulburînd mitoză, pe care o inhibă. În acest sens, însemnătatea antimetabolitelor cu structură purinică și pirimidinică apare cu atît mai evidentă.

După precizarea rolului important în organism al acidului folic, una din vitaminele complexului B, și după cunoașterea structurii sale, s-au sintetizat o serie de substanțe cu structură foarte apropiată, cărora li s-a studiat acțiunea farmacodinamică. Printre metaboliții modificați au fost găsiți mai mulți compuși cu acțiune antagonistă al căror rol de antimetabolit a fost demonstrat.

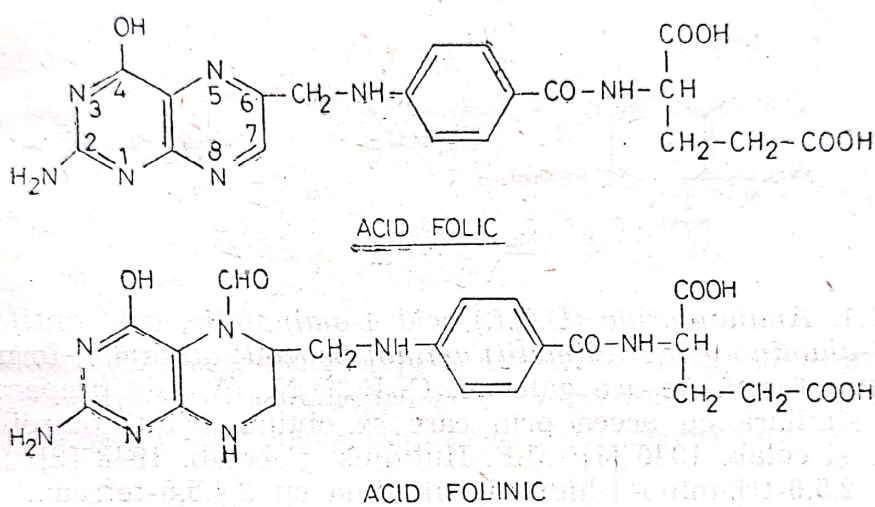
Pentru un antimetabolit activ, modificările efectuate în molecula metabolitului sînt legate de poziția, natura și dimensiunea radicalilor schimbați. Acești trei factori comandă afinitatea moleculei noi, stabilind legătura cu centrul activ de pe suprafața enzimei, a cărei activitate catalitică o interferează.

Interferența poate rezulta fie din cauza inhibiției uneia sau mai multor enzime specifice, fie din cauza încorporării incorecte a unei fracțiuni moleculare străine în timpul edificării unei macromolecule biologice vitale, acizi nucleici, proteine. De asemenea, antimetabolitul care acționează ca un inhibitor al unei enzime, trebuie să se combine cu centrele active ale acesteia în poziția ocupată normal de substratul sau coenzima respectivă.

Medicamente destul de toxice în majoritatea lor, antimetabolii au inconvenientul de a ataca și țesuturile sănătoase ale organismului. De-

altfel, una din diferențele calitative evidente între fiziologia celulei canceroase și a celei normale constă în necesitatea celei dintâi de a consuma L-asparagină, ceea ce explică unele succese obținute prin administrarea ca medicament, a L-asparaginazei, enzimă ce realizează hidroliza L-asparaginei în amoniac și acid L-aspartic, sub forma de aspartat, tulburând în acest mod metabolismul celulei canceroase.

2.9.3.1. Antagoniști cu nucleu pteridinic. Acidul folic sau acidul pteroilglutamic, introdus în organism cu alimentele, este o vitamină, a cărei lipsă determină tulburări ale hematopoezei și tulburări de resorbție. Pentru a fi activ, acidul folic trebuie să sufere o serie de transformări enzimatice, pînă la formarea acidului folinic sau tetrahidpteroilgluta-

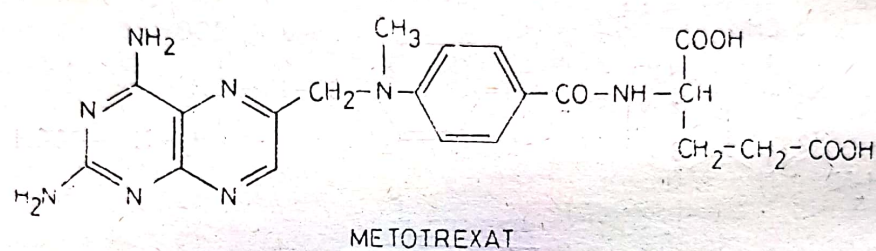
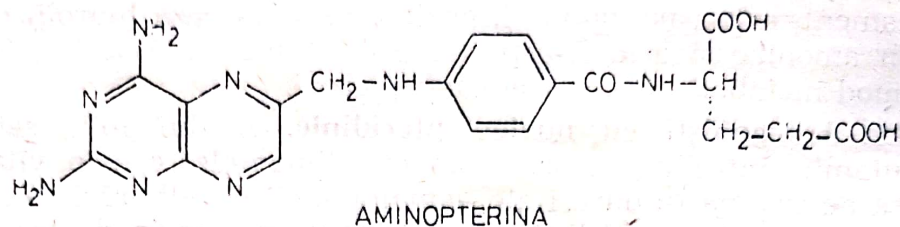


mic. Acidul folic se reduce, cu ajutorul reductazelor specifice, întâi în acid dihidrofolic, apoi în acid tetrahidrofolic, ultima reducere fiind mai rapidă decât formarea acidului dihidrofolic. Acidul tetrahidrofolic este apoi, formilat și convertit în acid folinic, identic cu factorul citrovorum. Acidul folinic asigură formilarea diferitelor reacții biochimice, prin transfer de radicali cu un singur atom de carbon, formilare care intervine în special în biosinteza bazelor purinice și pirimidinice.

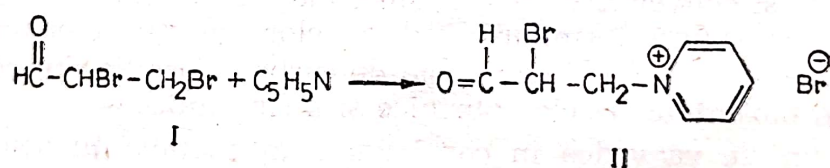
După cum se va vedea în continuare, antimetaboliții acidului folic, cei mai importanți, sînt metotrexatul, mai puțin aminopterina. Ei inhibă formarea acidului folinic și implicit inhibă formarea bazelor purinice și pirimidinice și deci și a acizilor nucleici, în special a ADN-ului. Acest proces antimetabolic are un punct fix de atac și constă în inhibarea reductazei acidului dihidrofolic.

Înlocuirea funcțiunii hidroxil din poziția 4 cu o funcțiune amină conduce la un antagonism puternic al acidului folic, Aminopterina sau acid 4-aminopteroilglutamic. Prin metilarea aminopterinei în poziția 10, se obține ametopterina, metotrexat sau acidul 4-amino-N₁₀-metilpteroilglutamic, medicament citostatic mai activ și mai bine tolerat decât aminopterina, care, în tratamente mai îndelungate, dă naștere unor fenomene to-

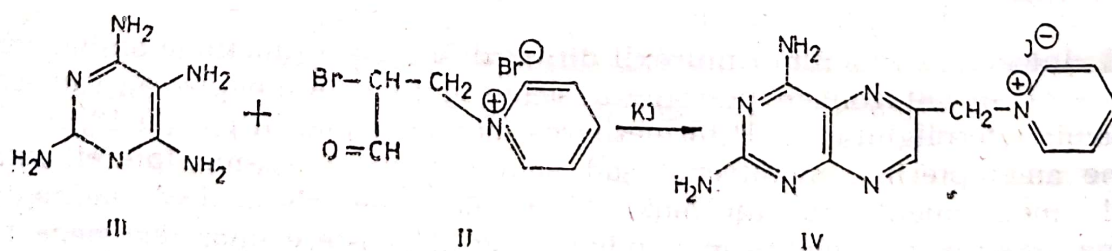
xice destul de periculoase — hemoragii, purpură, tulburări digestive etc., — fapt pentru care se consideră astăzi un medicament depășit.



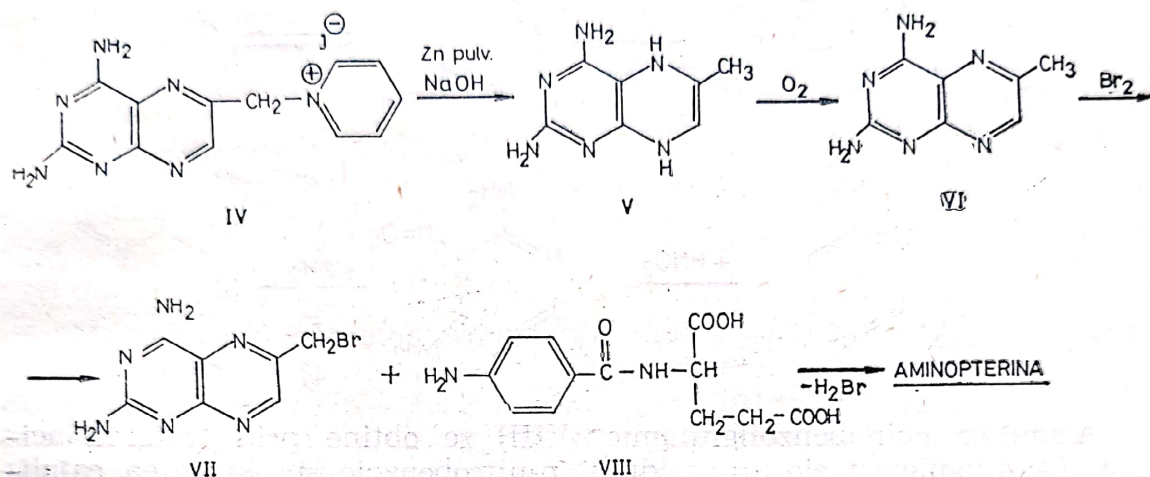
2.9.3.1.1. *Aminopterina* (D.C.I.) *acid 4-aminofolic, acid antifolic, acid N-{p-[(2,4-diamino-6-pteridilmetil) amino] benzoil} glutamic*, formează un dihidrat, sub formă de ace galbene, $C_{19}H_{20}O_5N_8$. A fost preparată după o metodă similară cu aceea prin care se obține acidul pteroilglutamic (R. Angier și colab. 1946 [1]; M.E. Hultquist și colab. 1948 [2]) înlocuind în sinteză 2,5,6-triamino-4-hidroxipirimidina cu 2,4,5,6-tetraaminopirimidina, sub formă de sulfat (D. Seeger și colab. 1949) [3].) Sinteza aminopterinei se realizează după următoarea schemă: într-o primă fază, 2,3-dibrompropionaldehida (I) se condensează cu piridina, obținându-se bromura de N-(2-formil-2-brometil)-piridinium (II).



Intermediarul (II) se condensează în continuare cu 2,4,5,6-tetraaminopirimidina (III), rezultând bromura de N-(2,4-diamino-6-pteridil)-metil-piridinium, care se izolează sub formă de iodură (IV), greu solubilă.

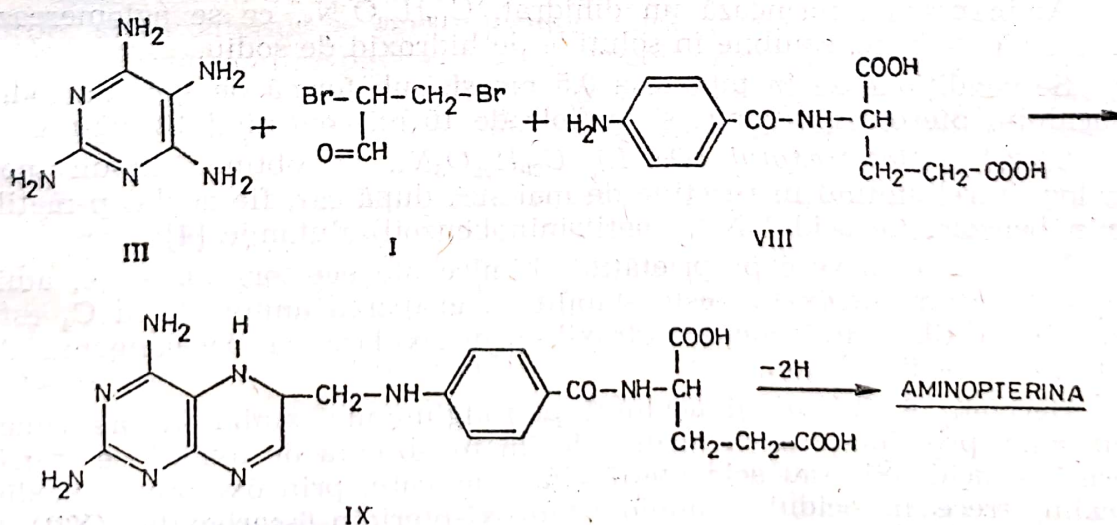


În faza următoare produsul IV se tratează cu acidul p-aminobenzoilglutamic în prezență de metoxid de sodiu în etilenglicol anhidru. Inconvenientul acestei metode îl constituie dificila reducere a iodurii de N-(2,4-diamino-6-pteridil)-metil-piridinium (IV), care se realizează prin reducere cu zinc și hidroxid de sodiu.

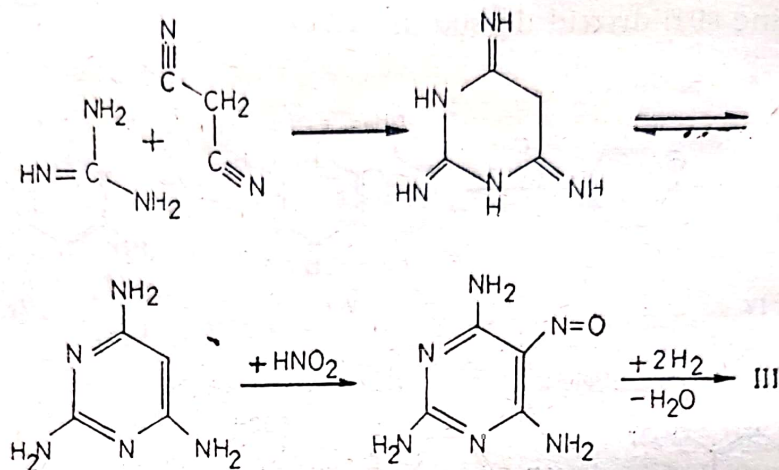


Produsul dihidrogenat (V), prin oxidare, conduce la compusul (VI). Acest intermediar se bromurează și bromura rezultată (VII) se condensează cu acidul p-aminobenzoilglutamic (VIII), conducând astfel la aminopterina.

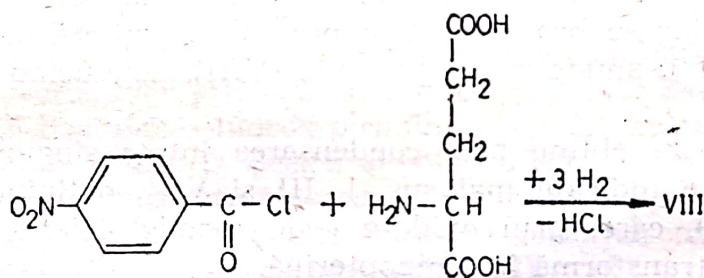
Se mai poate obține prin condensarea într-o singură fază a celor trei componente indicate mai sus, I, III și VIII, obținându-se un dihidroderivat (IX), care, prin oxidare (acid cronic), pierde doi atomi de hidrogen și se transformă în aminopterina.



Componenta pirimidinică (III) se obține prin condensarea guanidinei cu nitrilul malonic, urmată de nitrozare și reducere catalitică cu nichel Raney:



Acidul p-aminobenzoilglutamic (VIII) se obține prin tratarea acidului L-glutamic cu clorura acidului p-nitrobenzoic și reducerea catalitică a grupei nitro:



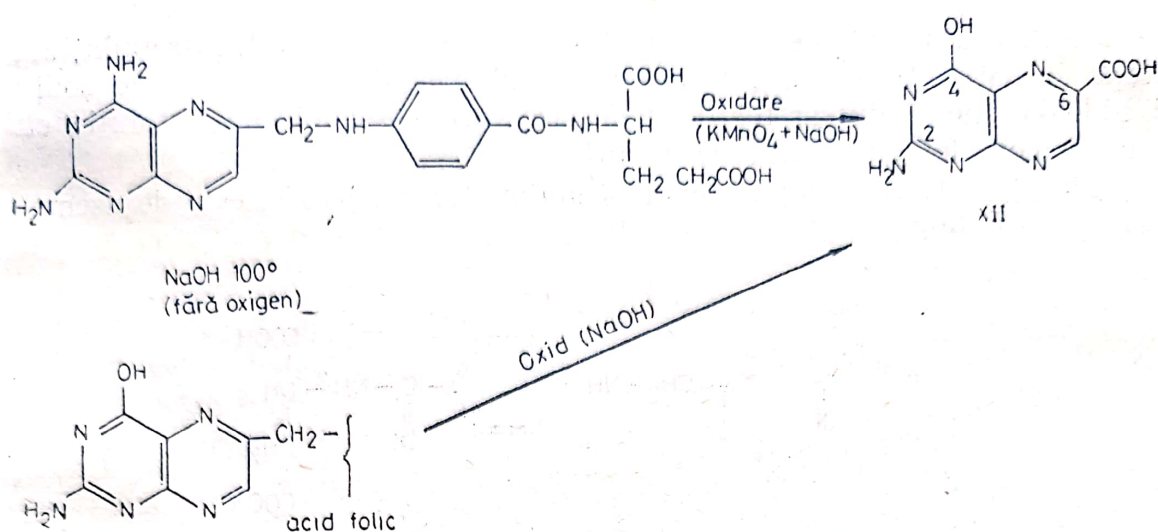
Aminopterina formează un dihidrat, $C_{19}H_{20}O_5N_8$, ce se aglomerează în cristale galbene, solubile în soluțiile de hidroxid de sodiu.

Se condiționează în tablete a 0,5 mg și, sub formă de sare de sodiu a acidului pteroiltriglutamic, și în fiole de 10 ml conținând 10 mg/ml.

2.9.3.1.2. *Metotrexatul* (D.C.I.), $C_{20}H_{22}O_5N_8$. Se obține într-un mod analog, întrebuintând în reacțiile de mai sus, după caz, fie acidul p-metilaminobenzoic, fie acidul N-(p-metilaminobenzoil)-glutamic [4].

În ceea ce privesc proprietățile chimice ale acestor substanțe, aminopterina și metotrexatul, este stabilit că gruparea amino de la C_4 este ușor convertibilă în funcție hidroxil, prin oxidare cu permanganat de potasiu în mediu alcalin.

Derivații 4-aminați ai acidului pteroilglutamic, aminopterina, ametopterina, prin încălzire în mediu alcalin în absență de oxigen se transformă în acid folic sau acid pteroilglutamic, care, prin oxidare în mediu alcalin, trece în acidul 2-amino-4-hidroxi-pteridin-6-carboxilic (XII).



Metotrexatul (Ametopterina) este indicat în combaterea coriocarcinomelor uterine și a corioepitelioamelor; se întrebuințează sub formă de terapie paliativă, în special la copii, în cazuri de leucemie și meningită leucemică, însă activitatea cea mai eficientă se manifestă în leucemia acută. De asemenea, este recomandat în limfosarcom, în tumorile inoperabile ale capului, bazinului și cefei, cazuri în care se administrează pe cale intraarterială; se mai administrează în unele infecții micotice (Mycosis fungoides) și în combaterea psoriasis-ului. Reacțiile secundare, consecutive unui tratament îndelungat și insuficient controlat, sînt foarte diferite și de o intensitate diversă; astfel, se pot întîlni reacții cutanate, cum ar fi acneea, pruritul, urticaria, exantemul eritematos generalizat, depigmentarea; de asemenea, tulburări bucofaringiene, ulcerări orale și gastrointestinale, grețuri, vărsături, diaree, tulburări hepatice, hemoragii etc.

După cum se constată, o administrare incorectă de metotrexat poate conduce la tulburări destul de grave și de aceea administrarea acestui medicament trebuie făcută sub control medical.

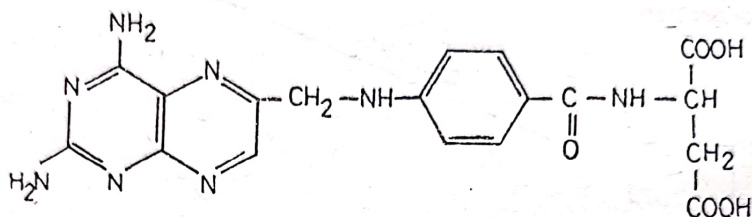
Metotrexatul se poate administra oral, cînd este foarte repede resorbit, și parenteral, pe cale intramusculară, intravenoasă, intraarterială, intratumorală și intraspinală, fiind un medicament foarte activ. Controlul formulei sanguine se face zilnic, în prima lună, apoi de trei ori săptămînal și o dată pe săptămînă, timp de patru săptămîni, după terminarea tratamentului.

Este stabilit că eficiența metotrexatului este consecutivă administrării unor doze destul de mari, foarte toxice pentru bolnav. Pentru a mări acțiunea acestui medicament, micșorîndu-i în același timp și toxicitatea (s-au obținut și rezultate bune în cazuri de leucemie acută limfoblastică și de tumori solide), se administrează parenteral acid folinic (L. Schwarzenberg, G. Mathé și colab. 1969) [5].

Metotrexatul este condiționat în comprimate de 2,5 mg sau sub formă de pulvere sterilă în flacoane multidoze de 5 mg sau de 50 mg, care se dizolvă în momentul întrebuințării în 2 ml apă distilată și respectiv în 20 ml. Pulverea pentru obținerea soluției injectabile conține cantitatea

de sare de sodiu echivalentă pentru 5 sau 50 mg metotrexat, întrebuintând, drept conservanți, nipaginul sau nipasolul; se adaugă clorură de sodiu și hidroxid de sodiu, astfel încât la dizolvare să se obțină o soluție cât mai aproape de izotonicitate și un pH 8,4.

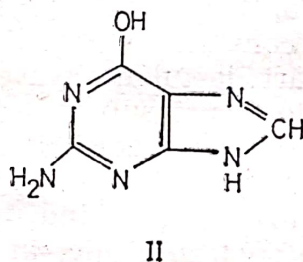
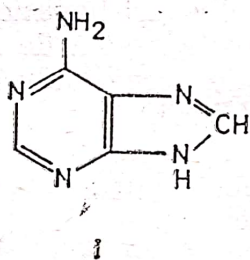
2.9.3.1.3. *Aminoanfolul, acidul 4-aminoptercoilaspartic*, este de asemenea un antimetabolit al acidului folic.



În acest medicament, în loc de acid glutamic, ca în derivații acidului folic, se găsește acidul aspartic.

Atunci când antagoniștii acidului folic au fost administrați în doze necorespunzătoare sau când bolnavul suportă greu tratamentul, pentru atenuarea fenomenelor toxice sistemice se administrează Leucovorină (D.C.I.), acid folinic 3—6 mg pe zi.

2.9.3.2. **Antagoniști cu nucleu purinic.** După cum s-a menționat anterior, bazele purinice și cele pirimidinice sînt metaboliți foarte importanți care stau la baza formării acizilor nucleici. Dintre bazele purinice, principalii metaboliți sînt adenina (I) și guanina (II) și, pe scheletul acestora, ușor modificat, s-a căutat să se obțină derivați antimetaboliți, care



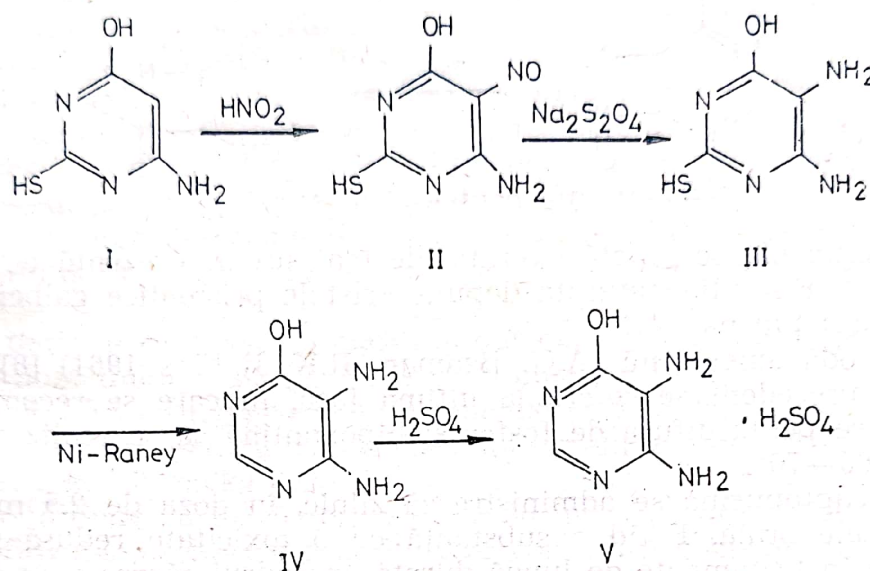
să modifice metabolismul normal al acizilor nucleici și astfel să servească în combaterea cancerului.

2.9.3.2.1. *Mercaptopurina (D.C.I.), 6-Mercaptopurina, Purinetol*, prismă galbene, $C_5H_4N_4S$, P.t. = 313—314° (desc.), conținând o moleculă de apă de cristalizare, pe care o pierde la 140°.

Sinteza acestei substanțe se realizează în trei faze: prepararea 4,5-diamino-6-hidroxipirimidinei ca sulfat, a hipoxantinei și, în final, a 6-mercaptopurinei (Gertrude Elion și colab. [6]; A. Bendigh și colab. [7]).

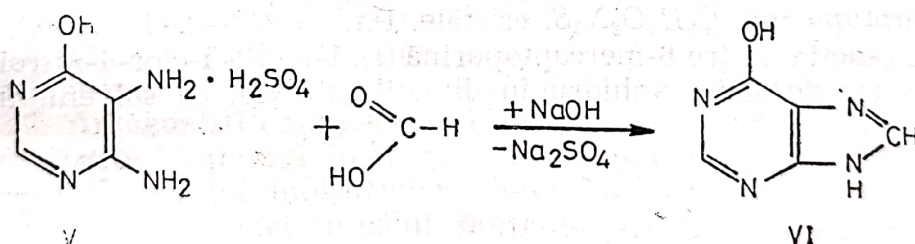
Prepararea intermediarului 4,5-diamino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina se realizează prin nitrozarea 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidinei

nei (I) în 4-amino-6-hidroxi-5-nitrozo-2-mercaptopirimidina (II), care se reduce cu precauție cu o soluție de ditionit (hidrosulfid de sodiu) menținând la o temperatură sub 50° . După perfectarea reacției, se acidulează cu acidul acetic până la pH 5. Amestecul se răcește la $+5^{\circ}$ și 4,5-diamino-6-



hidroxi-2-mercaptopirimidina (III) precipitată se separă prin filtrare. Tio-
lul (III) se fierbe cu amestec de apă și amoniac și, în porțiuni, se adugă
catalizatorul (Ni Raney), apoi totul se refluxează și se filtrează. Lichidul
depune 4,5-diamino-6-hidroxipirimidina (IV), P.t. = 239° , bază care se
transformă în sulfat (V).

Hipoxantina (VI) se prepară suspendând produsul (V) într-un exces
de acid formic 90% și menținându-l în fierbere, la reflux, când suspen-

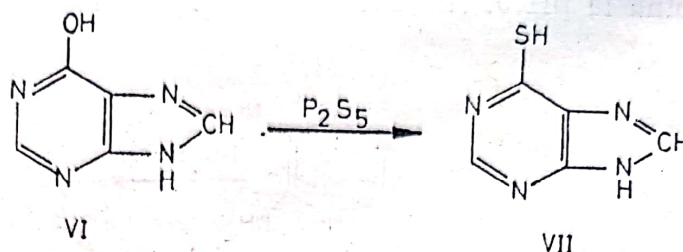


sia devine soluție. Aceasta se evaporă în vid la uscat, iar reziduu se di-
zolvă în soluție de hidroxid de sodiu. Prin acidulare cu acid acetic, hipo-
xantina precipită. Produsul obținut de o puritate de 95%, servește direct
în ultima fază a sintezei, dar pentru a-l obține pur, se precipită sub
formă de complex cu nitrat de argint.

6-Mercaptopurina (VII) se obține înlocuind gruparea hidroxil din
hipoxantina cu funcția tiol, operație care se realizează cu pentasulfură
de fosfor în tetralină* la o temperatură de $190-200^{\circ}$. Amestecul de reac-

* 1,2,3,4-Tetrahidronaftalen, solvent, P.f. la 780 mm Hg 270° , $n_D^{20} = 1,541$.

ție se răcește, iar reziduul solid se spală cu eter de petrol. Se obține 6-mercaptopurină brută, care se purifică prin dizolvare în apă fierbinte și aducerea filtratului la pH 4. Prin repaus se obțin cristale de hidrat de



6-mercaptopurină; se repetă operația de mai sus în prezență de cărbune decolorant, iar soluția obținută depune cristale prismatice galbene, pure, de 6-mercaptopurină.

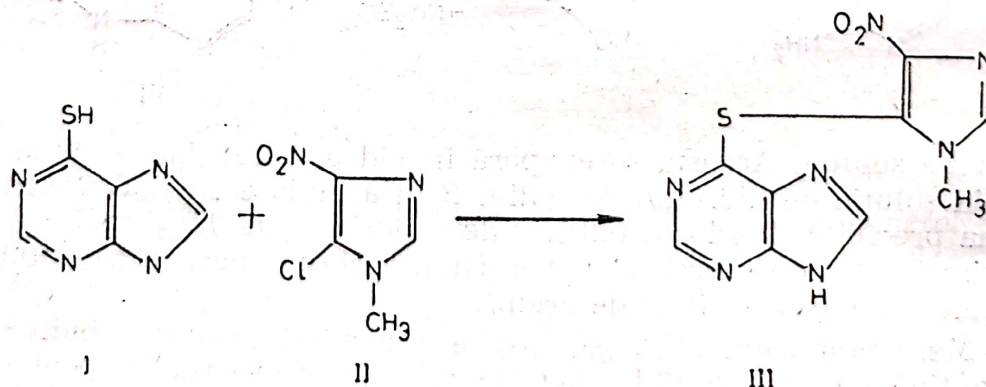
O metodă ameliorată (A.G. Beaman, R.K. Robins 1961) [8] față de procedeul precedent se referă la ultima fază, în care se recomandă ca reacția între pentasulfura de fosfor și hipoxantină să se realizeze în piridină, la 65—70°.

6-Mercaptopurina se administrează zilnic, în doza de 2,5 mg pe kg corp, pe cale orală. Fiind o substanță cu o toxicitate redusă se poate administra în tratamente de lungă durată, în cadrul cărora s-au semnalat totuși cazuri de leziuni hepatice produse de medicament. Este indicată în leucemiile acute, când se pot obține remisiuni, dar în alte forme de cancer nu este activă.

În organism 6-mercaptopurina este distrusă catabolic, sub influența xantinoxidazei, conducând la diferite substanțe, ca acidul tiouric și un sulfat anorganic.

6-Mercaptopurina se condiționează în comprimate sau capsule a 50 mg.

2.9.3.2.2. Azatioprina (D.C.I.), Imuran, 6-(1'-metil-4'-nitro-5'-imidazolil)-mercaptopurină, $C_9H_7O_2N_7S$, cristale. P.t. = 243—244° (desc.). Se prepară prin reacția dintre 6-mercaptopurină (I), 1-metil-5-clor-4-nitroimidazol (II) și acetat de sodiu anhidru în dimetil-sulfoxid, ca solvent, încălzind



la 100°. Se formează un precipitat galben de azatioprină (III), din care, după recristalizări din acetonă-apă (1+1), se obține produsul pur cu punctul de topire indicat mai sus (Gertrude Elion și colab) [9], [10].

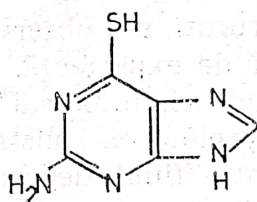
Azatioprina, ca și 6-mercaptopurina interferează în procesul enzimatic al metabolismului purinei; aceasta apare cu atât mai evident, cu cât s-a demonstrat că, la unele animale de experiență (șoareci, câini) și la om, medicamentul se degradează și eliberează 6-mercaptopurină, care, la rîndul ei, în organism, este distrusă catabolic, după procesul menționat la capitolul anterior, iar o parte din azatioprină, circa 10%, se degradează și formează 1-metil-4-nitro-5-tioimidazolul.

Azatioprina are acțiune citostatică asemănătoare cu cea a mercaptopurinei și, de asemenea, se recomandă în tratamentul imunosupresiv a diferitelor boli antiimune, cum sînt diferitele forme de colagenoză, lupus eritematos, în procesele acute inflamatorii etc., maladii în care acest medicament dă rezultate bune. De asemenea, se întrebuintează în cazul transplantului de organe în scopul de a împiedica respingerea grefului.

Mai puțin toxic decît 6-mercaptopurina, azatioprina se poate administra în doze duble (față de 6-mercaptopurină). În mod obișnuit se administrează 1,5—4 mg/kgcorp în 24 ore, pe cale orală, în cazuri de operații de transplant. Pentru combaterea bolilor autoimune dozajul este ceva mai mare: 2 la 2,5 mg/kg corp.

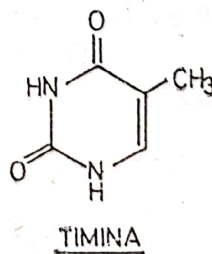
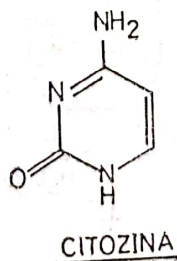
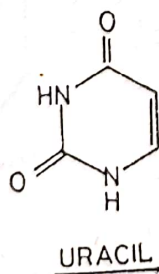
Se condiționează în comprimate de 50 mg sau sub formă de sare de sodiu liofilizată, în flacoane multidoze, conținînd echivalentul a 50 mg de azatioprină.

2.9.3.2.3. *Tioguanina (D.C.I.), 2-amino-6-mercaptopurina*. Substanță



cristalizată, P.t. = peste 360°, nu prezintă avantaje deosebite față de 6-mercaptopurina.

2.9.3.3. **Antagoniști cu nucleu pirimidinic.** Derivații cu nucleu pirimidinic sînt foarte răspîndiți în natură și un număr important sînt produși ai metabolismului intermediar; dintre aceștia menționăm citozina, uracilul, timina sau 5-metiluracilul, prezente atît ca baze libere, dar mai



frecvent ca nucleoside, nucleotide, forme sub care intră în compoziția acizilor nucleici, a unor vitamine și a unor coenzime.

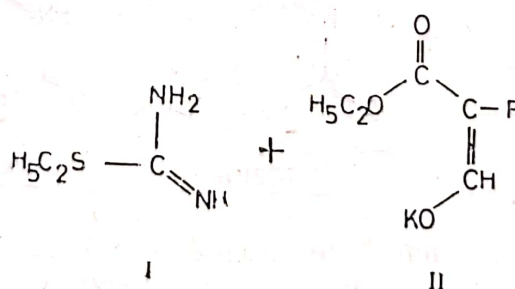
Este firesc ca acest nucleu să fi atras atenția specialiștilor și extrem de numeroase sînt studiile care au drept scop introducerea în terapia anticanceră a antimetaboliților cu nucleu pirimidinic.

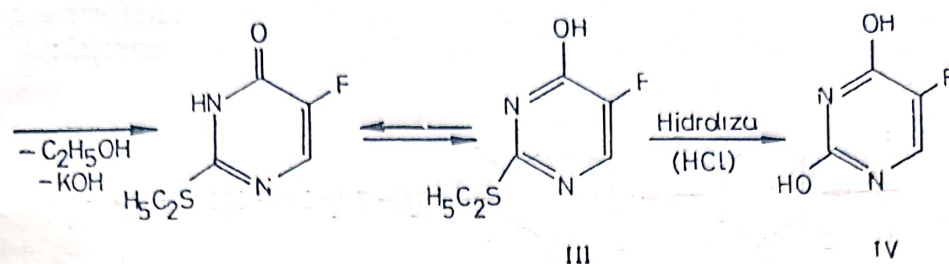
Dintre primii derivați pirimidinici sintetizați cu acțiune anticanceră se pot cita derivații 5-halogenati ai uracilului.

5-Ioduracilul și 5-bromuracilul au o acțiune antibacteriană netă, iar 5-cloruracilul, considerat ca un antimetabolit al uracilului și al timinei, este un inhibitor activ al adenocarcinomului. Derivații halogenați sînt considerați, atît din punct de vedere chimic cît și biologic, ca analogi ai timinei, care, după cum se știe, nu se găsește în structura ARN-ului și nici nu este utilizată de mamifere și de celulele acestora; așa se explică de ce analogii lor halogenați sînt lipsiți de activitate farmacodinamică. Dimpotrivă, nucleozidele respective și mai ales dezoxiribozidele corespunzătoare sînt foarte active și chiar dezoxiribozidele timinei pot lua parte la sinteza acizilor nucleici. Această constatare este valabilă și pentru derivați ca 5-iod-2'-desoxiuridina, analog al timidinei, avînd capacitatea de a se integra în ADN, ceea ce explică activitatea sa potențială anticanceră, dovedită experimental pe animal. La om, întrebuintarea acestui produs nu a răsuns așteptărilor, din cauza toxicității sale ridicate. Într-adevăr, produsul se deshalogenează parțial, pierzînd atomul de iod sub formă de acid iodhidric, iar o parte se degradează la 5-ioduracil, fără activitate anticanceră.

Privitor la derivații fluorurați, s-a observat că în experiențele pe tumori transplantate animalelor de experiență, uracilul este folosit în mare măsură la sinteza acizilor nucleici, întocmai ca și în țesuturile normale ale mamiferelor, observație corelată cu constatarea că uracilul are în tumori o remarcabilă remanență, fiind degradat în mică măsură. Toate aceste date i-au făcut pe unii cercetători, dintre care R. Duschinsky și colab) [11], să întreprindă studii pentru obținerea de derivați antagoniști uracilului. S-au preparat o serie de 5-halogenoderivați ai uracilului, dintre care cel mai activ s-a dovedit a fi 5-fluorouracilul.

2.9.3.3.1. *Fluorouracilul (D.C.I.), Fluracil, Fluril, 5-fluorouracil, 5-fluoropirimidin-2,4-diona*, $C_4H_3O_2N_2F$, cristale, P.t. = 282—283° (desc.), sublimă la 190—200°/0,1 mmHg. Se poate prepara după următoarea schemă de reacție [11]:

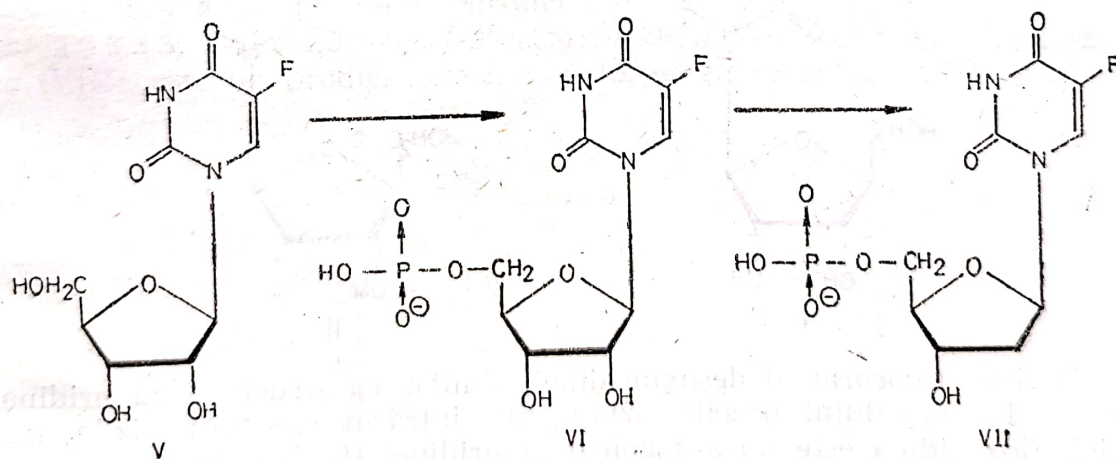




După cum se constată, se condensează S-etilizotiureea (I) cu enolatul de potasiu al formilfluoroacetatului de etil (II) (acesta din urmă reactant fiind preparat prin condensarea formiatului de metil cu fluoracetatul de etil, în prezența etoxidului de potasiu și în mediu de toluen) când se obține 2-etiltio-6-hidroxi-5-fluorpirimidina (III), intermediar care se purifică din acetat de etil. Cristale, P.t. = 192—193° (desc.). Prin hidroliză acidă (HCl) se obține 5-fluorouracilul (IV) [11].

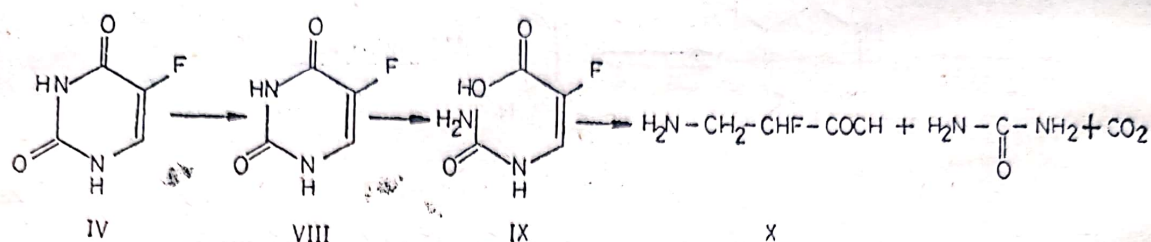
Activitatea anticanceroasă a acestui medicament se explică prin proprietatea sa de a inhiba sinteza ADN-ului, prin blocarea timidilatsintetazei, enzimă care determină, în celulele canceroase, formarea timidinei, produs necesar metabolismului acestora; prin blocarea enzimei rezultă o lipsă de timidină, un deficit „mortal” pentru celula neoplazică, sortită să dispară. În aceste condiții, metilarea la C₅, în scopul formării timidinei-monofosfat, nu mai este posibilă.

5-Fluorouracilul se anabolizează în celula canceroasă în nucleotida corespunzătoare, acidul 5-fluoro-2'-desoxiuridilic (VII), trecînd prin stadiul intermediar de 5-fluorouridină (V), nucleozidă inactivă din cauza toxicității sale ridicate; această substanță in vivo se transformă în nu-



cleotida monofosfatată (VI), care, în condițiile metabolismului celular, pierde un atom de oxigen din poziția 2', trecând în acidul VII, acid 5-fluoro-2'-desoxiuridilic.

Pe de altă parte, 5-fluorouracilul poate suferi o transformare catabolică prin degradare enzimatică reductivă după cum urmează:



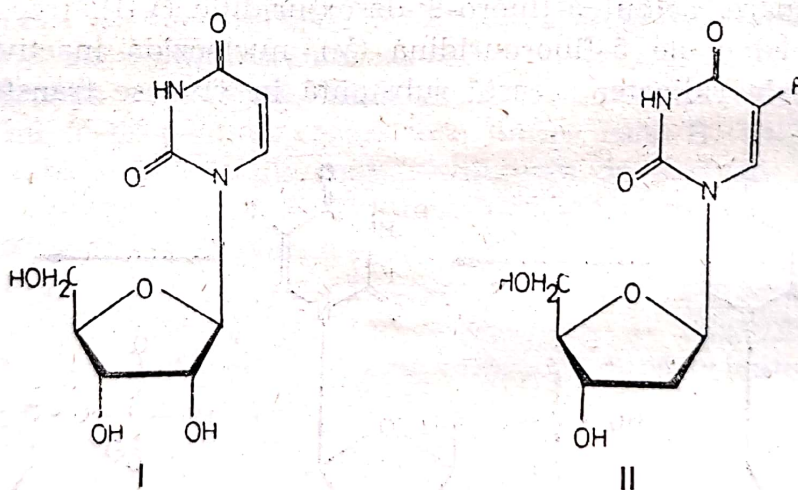
5-Fluorouracilul (IV) se transformă în dihidroderivat (VIII), care trece în acid 3-ureido-2-fluorpropionic (IX), produs care se degradează în acid 3-amino-2-fluorpropionic (X), uree și bioxid de carbon.

Transformarea catabolică de mai sus are loc numai în celulele normale, nu și în cele canceroase, ceea ce poate explica activitatea antineoplazică a acestui produs [12], [13].

5-Fluorouracilul se întrebuințează pe cale intravenoasă în doze fracționate de 7,5 la 15 mg pe kg corp pe zi, pînă la o doză totală de 1 g. Produsul este destul de toxic și toxicitatea sa se poate manifesta prin fenomene de greață, vărsături, diaree, citopenie etc. Se recomandă în combaterea formațiunilor tumorale gastrice, intestinale, mamare, esofagiene, genitale, ale capului și gâtului.

Se condiționează în fiole a 5 ml conținînd 0,5 g substanță.

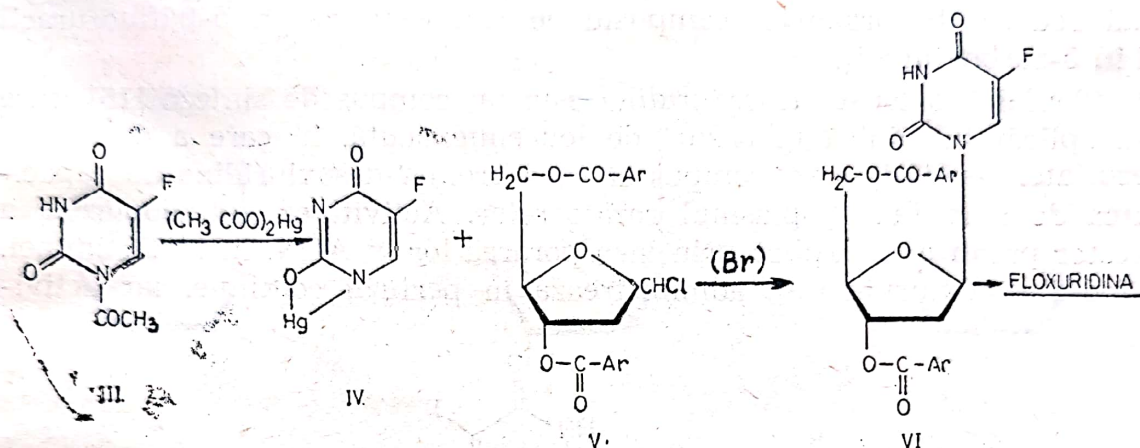
2.9.3.3.2. *Floxuridina (D.C.I.), 5-fluor-2'-desoxiuridina, (II)* $C_9H_{11}O_5N_2F$, cristale, P.t. = 150—151°, $[\alpha]_D +37^\circ$ (în apă), + 48,6° (dimetilformamidă).



Derivat fluorurat al desoxiuridinei, similar ca structură cu uridina, nucleozid al uracilului, uracilribozidul, care intră în structura acizilor nucleici; floxuridina este un antagonist al uridinei (I), înzestrată cu o acțiune anticancerasă superioară 5-fluorouracilului, acțiune neconfirmată însă în clinică, deoarece in vivo se degradează în 5-fluoruracil.

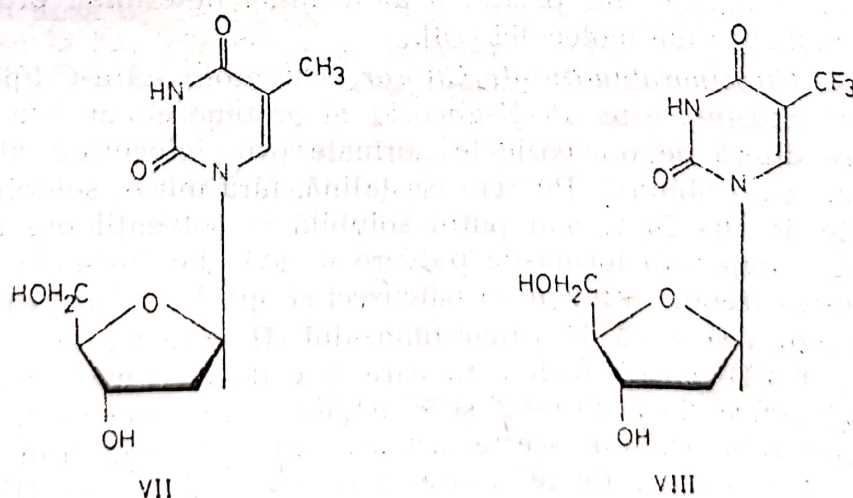
Se prepară plecînd de la 5-fluorouracil, care se N-acetilează cu anhidridă acetică, obținîndu-se 1-acetil-5-fluorouracilul (III); intermediarul

acetilat în prezența acetatului mercuric, trece în anhidro-5-fluoro-1-hidroximercuriuracil (IV). Acest derivat se tratează în continuare cu 1-clor-3,5-diaroil-2-desoxi-D-ribofuranoză (V); produsul de condensare rezultat (VI) se precipită cu heptan și, prin hidroliză, se obține floxuridina. Din reacție rezultă un amestec de anomeri. Compusul activ este β -2'-desoxi-5-fluorouridina, $[\alpha]_D^{25} -21^\circ$ (20% apă). Anomerul α are același punct de topire ca și anomerul β .



5-Fluoro-2'-desoxiuridina se administrează pe cale orală în doze de 15 mg/kg corp, în 24 de ore, în perioade de 3—5 zile, și în perfuzie intravenoasă, în doze de 1,5 mg/kg corp, în 24 ore, timp de 5—7 zile. Produsul determină reacții secundare similare cu cele semnalate în cazul 5-fluorouracilului; administrarea de timidină amendează fenomenele de toxicitate mai sus-menționate. Indicațiile sînt asemănătoare cu cele ale 5-fluorouracilului, cu deosebirea că nu determină fenomene de citopenie. Floxuridina poate fi activă în cazurile de leucemie acută, rezistentă la tratamente cu antimetaboliți purinici.

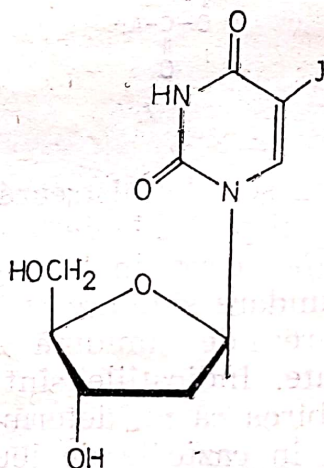
2.9.3.3.3. 5-Trifluorometil-2'-desoxiuridina sau trifluormetil-timidina (VIII), este un produs care inhibă formarea timidinei (VII), prin blo-



care a activității timidilatsintetazei, putîndu-se încorpora în ADN și determinînd serioase tulburări în schimburile celulare, ducînd astfel la inhibarea creșterii celulei canceroase, după un mecanism analog cu cel al 5-fluorouracilului [14], [15].

Această substanță, înzestrată cu o accentuată activitate antivirală, are un index terapeutic superior 5-fluoro-2'-desoxiuridinei, față de adenocarcinomul 775 la șoarece, însă la om acțiunea de integrare în ADN este mai redusă. În organism compusul se catabolizează în 5-trifluoruracil și în 5-carboxiuracil.

2.9.3.3.4. 5-Iod-2'-desoxiuridina este un compus de sinteză [16], care s-a aplicat în clinică în cazuri de leucemie acută, în care a dat unele rezultate. Dealtfel, acest compus cît și 5-brom-2'-desoxiuridina au capacitatea de a inhiba neoplasmul rozătoarelor. Activitatea antineoplazică a acestor produse se explică prin încorporarea lor în ADN, în locul timinei. 5-Iod-2'-desoxiuridina se administrează în perfuzii continue, iar activi-

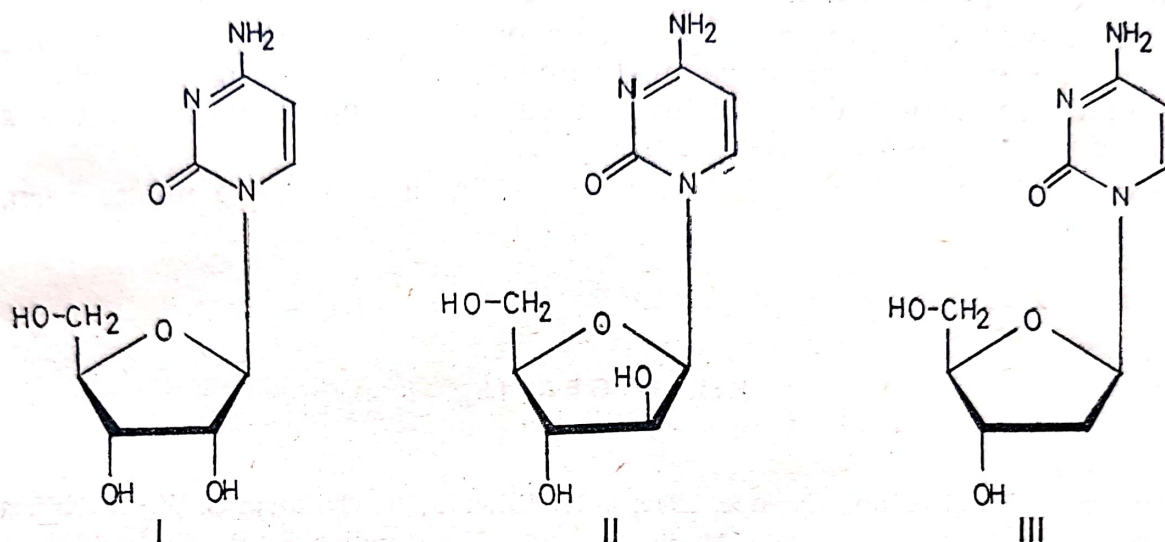


tatea produsului este dublată de o acțiune antivirală, cu bune rezultate în tratamentul cheratitei herpetice [17]. Este interesantă observația, conform căreia, halogenul din poziția 5 al uridinei determină proprietățile chimice și biologice ale moleculei [18].

2.9.3.3.5. Citozinarabinozidul, Citosar, Citarabin, Ara-C, 1(β-D-arabinofuranozil) citozina, este un N-glicozid al arabinozei, un nucleozid de sinteză care diferă de nucleozidele normale prin înlocuirea ribozei sau desoxiribozei cu arabinoză. Pulveră cristalină, fără miros, solubilă în apă, în proporție de 10—20%, mai puțin solubilă în solvenții organici. Este o substanță stabilă sub formă de pulvere uscată, dar instabilă în soluții apoase; acestea trebuie utilizate în patruzeci și opt de ore de la preparare.

Ca structură chimică, citozinarabinozidul (II) este foarte apropiat de citidină (I), 1-β-D-ribozilcitozina, în care cele două grupări hidroxil ale fracțiunii glucidice din pozițiile 2' și 3' se găsesc în poziție cis, însă în molecula citozinarabinozidului aceste grupări sînt situate în trans. Această asemănătoare de constituție se regăsește și la desoxicitidină (III), produs

care poate preveni acțiunea citozinarabinozidului. Pe această inhibiție a sintezei desoxicitidinei este aplicată acțiunea citotoxică in vitro asupra unei culturi de țesuturi. Dealtfel, citozinarabinozidul, împiedică diviziunea celulelor din culturi de țesuturi, celule care se dezagregă și mor în scurt



timp; la doze foarte mici, mitoză este de asemenea oprită, celulele continuă să trăiască, constatându-se apariția de celule gigant. Procedind în același mod, dar cu citozinarabinozid marcat, s-au putut izola acizi nucleici, ADN și ARN, ce conțineau citozinarabinozid radioactiv, ceea ce înseamnă că substanța se integrează în acești acizi, cu alte cuvinte, în structura acizilor nucleici intră o fracțiune dintr-un glucid cu totul neobișnuit, arabinoza, fapt care dezorganizează desfășurarea normală a procesului de diviziune.

Citozinarabinozidul inhibă tumori transplantate la șoareci, cum ar fi sarcomul 180, carcinomul ascitic Erlich, leucemiile L 1210 etc. și este înzestrat cu o acțiune antivirală în herpesul experimental al iepurelui [19].

Deși citozinarabinozidul nu are o toxicitate considerabilă, provocând la câine, la doza de 10 mg/kg animal, o ușoară leucopenie, totuși administrarea sa la om este delicată, deoarece efectul toxic principal al medicamentului constă în suprimarea funcției normale a măduvei osoase, determinând leucopenie, trombocitopenie și anemie. Reacții toxice mai puțin grave se traduc prin apariția de grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, ulceratii orale și tulburări hepatice.

Intr-un studiu mai recent, se arată că bilanțul administrării ara-C^{eu} poate influența în mod eficient răspunsul tumorii la tratament. În leucemia șoarecelui ara-C^{eu} furnizează un bun indice terapeutic, astfel încât experiențele au fost extinse și la om, în leucemie mielogenă acută.

Prin administrare intravenoasă continuă, timp de cinci zile, de ara-C, tratament repetat la două, trei săptămâni, se obțin remisiuni complete într-o proporție de 15—30%, față de 15—21%, prin tratament zilnic. S-a mai arătat că în organism ara-C^{eu} este convertit în ara-C-nucleotidul respectiv, această transformare se corelează în mod direct cu activitatea an-

titumorală a ara-C^{eu}ului, care este activat de desoxicitidină și de desoxicitidilchinaza, fiind inactivat de desoxicitidil-dezaminaza, enzimă care-l transformă într-un produs inactiv, arabinoziluracilul [20].

Acest produs are o acțiune teratogenă în experiența pe unele animale și în consecință se va administra femeilor cu cea mai mare prudență.

Se recomandă în diferite maladii neoplazice, dar tumorile solide sînt mai puțin sensibile la acțiunea medicamentului. S-au obținut în schimb un număr important de remisiuni în cazuri de leucemie la copii sau adulți, dar mai ales în leucemiile mieloide.

Se administrează pe cale intravenoasă, în doze de 3—5 mg/kg corp, zilnic.

BIBLIOGRAFIE

1. Angier B. R., și colab., *Science*, 1945, 102, 27; *ibid.*, 1946, 103 667; Mowat J. H., și colab. *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 1966.
2. Hultquist M. E., Kuh E., Seeger Doris, Angier B. R., Mowat J. H. și colab. *Ann. N. Y. Sci.*, 1947, 48, Art. 5. (Suppl.), 6 pag. in C. A., 1948, 42, 1288.
3. Seeger Doris R., Consulich Donna B., Smith jr. H. J., Hultquist M. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 1753.
4. Seeger R. Doris., Smith Jr. H. J., Hultquist M. E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2567.
5. Schwartzberg L., Mathé G., Hayat M., De Vassal F., Amiel J. L. și colab., *La presse Medicale* 1969, 77, 385—388.
6. Elion G. B., Burgi E., Hitchings G. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 711.
7. Bendich A., Russel jr. P. J., Fox J., *ibid.*, 1954, 76, 6073.
8. Beaman, A. G., Robins R. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 83, 4042.
9. Elion G. B., Bieber S., Hitchings G. H. *Cancer Chemoterap. Rep.*, 1960, 8, 36.
10. Elion G. B., Callaban S. W., Hitchings G. H., Rundles S. R., *ibid.*, 1960, 8, 47.
11. Duschinsky R., Pleven E., Heidelberger C., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, 79, 4559.
12. Chaudhuri N. K., Mukerjee K. L., Heidelberger C., *Biochem. Pharmacol.*, 1958, 1, 328.
13. Mukerjee K.L., Heidelberger C., *J. Biol. Chem.*, 1960, 235, 433.
14. Heidelberger C., Anderson S. W., *Cancer Res.*, 1964, 24, 1979.
15. Heidelberger C., Boohar J., Kamp-schroer B., *ibid.*, 1965, 25, 377.
16. Prusoff, W.H., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1959, 32, 295, in A. Burger, *Medicinal Chemistry*, vol. I. p. 667., Ed. Wiley-Interscience N. Y. — 1970.
17. Prusoff W. H., Bakhle Y. S., Sekeley L., *Ann. N. Y. Ac. Sci.* in 1965, 130, 135, in A. Burger., loc. cit. p. 667.
18. Unterlwood. G. E., *Proc. Soc. Expit. Biol. Med.* 1962., 111, 660, in A. Burger, loc. cit. p. 668.
19. Hart Jacqueline, Dat Hsi Ho., Stephen L. George, Gottlieb J. A., Trei E., *Cancer Res.*, 1972, 32, 2711—2716.

2.9.4. PRODUSE CITOSTATICE NATURALE, ALTE SUBSTANȚE DE SINTEZĂ ȘI DE SEMISINTEZĂ

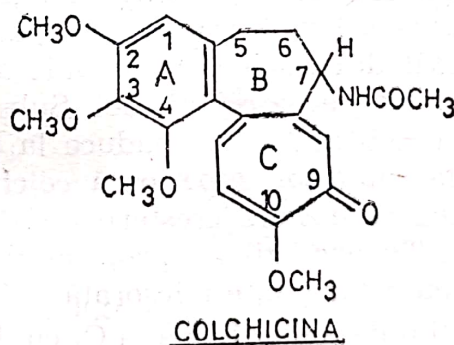
Numărul substanțelor de origine vegetală, capabile să aibă o acțiune anticanceră este foarte mare, dar foarte puține sînt acelea care, prin activitatea lor antineoplazică, se mențin în practică.

De asemenea, terapia anticanceră beneficiază de unele antibiotice, dintre care mitomicina și mai recent bleomicina au dat bune rezultate, împreună cu o serie de substanțe de sinteză și semisinteză.

Cît privesc substanțele de origină animală, hormonii și unii derivați ai lor, de mult timp un număr de produși din această clasă de substanțe au intrat în practica curentă de tratament al unor forme de cancer.

2.9.4.1. Citostatice din plante. Există o serie de plante cunoscute pentru activitatea lor antitumorală. Printre acestea, ramurile și frunzele de *Juniperus sabina* sînt utilizate în medicina populară contra condiloamelor sau a tumorilor ulcerose; preparatele cu colchicină, alcaloid din planta *Colchicum autumnale* (brîndușa de toamnă), sînt înzestrate cu acțiune antimitotică; se mai cunosc speciile de *Podophyllum* (*P. emodi* și *P. peltatum*), a căror rezină are o acțiune antitumorală. Dealtfel, cu unii constituenți ai podofilinei s-au preparat, prin semisinteză, medicamente cu acțiune antineoplazică.

2.9.4.1.1. Colchicina, $C_{22}H_{25}O_6N$, cristale albe, aciculare, fine, inodore, gust amar, P.t. = 157° , $[\alpha]_D^{25} -429^\circ$ ($c=1,72$, apă) ușor solubile în apă, cloroform, alcool, mai puțin în eter, acetat de etil, foarte puțin solubile în

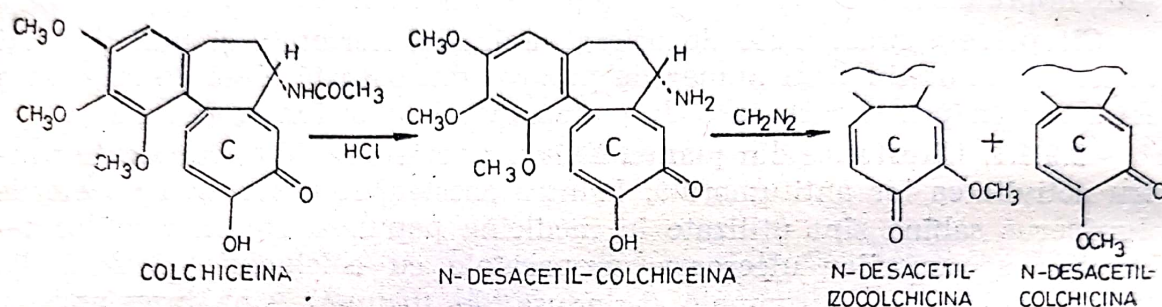


eter de petrol, fluorescente la lumina ultravioletă; prin expunere, timp mai îndelungat la lumina solară, colchicina se colorează în galben, cu formare de lumiderivați.

Colchicina este o bază slabă și din această cauză nu formează săruri, cu excepția unui cloro-aurat, $C_{22}H_{25}O_6N \cdot HAuCl_4$, P.t. = 204° . Procedeele de extracție ale colchicinei din semințele plantei sînt foarte numeroase și variate.

Nucleul A al colchicinei este un nucleu aromatic cu trei grupe metoxil la C₂, C₃ și C₄, nucleul B este heptagonal saturat și este substituit la C₇ cu o grupare acetamidă. Caracteristica structurii alcaloidului o constituie prezența nucleului C, tropolononic, substituit la C₉ cu o funcție cetonă și la C₁₀ cu o grupare metoxil. Pozițiile relative ale acestor două grupări funcționale au o deosebită importanță pentru activitatea moleculei, inversarea lor formând izocolchicina cu activitate mult mai scăzută.

Prin hidroliza acidă, colchicina se transformă în colchiceină, apoi în desacetilcolchiceină sau acid trimetilcolchicinic. Acesta, cu diazometan, conduce la un amestec de doi izomeri:



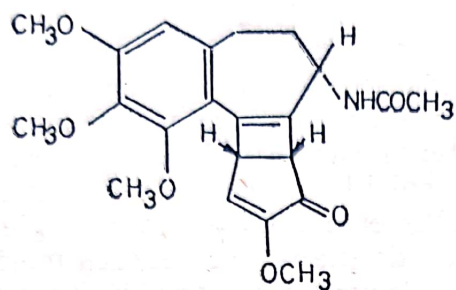
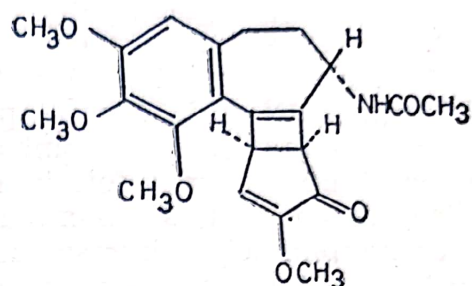
N-desacetilcolchicina și N-desacetilizocolchicina.

În ceea ce privesc relațiile dintre structura chimică și activitatea colchicinei, se poate menționa că activitatea C-mitotică este legată de existența în moleculă a grupării benzocicloheptanotropolonice, de prezența funcției carbonil, de la C₉, și de a celor cel puțin două grupări metoxil pe nucleul A. Gruparea acetilamino de la C₇ poate lipsi, desacetilaminocolchicina fiind de aproximativ 25 de ori mai activă decât colchicina. Desacetilarea conduce la obținerea unui compus cu o activitate de trei pînă la patru ori mai scăzută, comparativ cu colchicina. Înlocuirea grupării metoxil din nucleul tropolononic scade activitatea C-mitotică, ca și toxicitatea, sub cea a colchicinei. Substituirea funcției amină primară desacetilată cu radicali alchil conduce la derivați cu o activitate de tip colchicinic egală sau ușor superioară colchicinei, activitatea scăzând odată cu toxicitatea pe măsura creșterii numărului de atomi de carbon din lanțul alifatic. Tioderivații au proprietăți antimitotice asemănătoare colchicinei, dar cu o toxicitate micșorată.

Substituirea atomului de hidrogen de la C₁ cu diferiți radicali (—CHO, —CH₂OH, —CN, —NH₂) conduce la derivați cu o intensă activitate anti-mitotică și cu o toxicitate micșorată comparativ cu colchicina. Înlocuirea grupării metoxil tropolononic din colchicină cu o funcție hidroxil conduce la produși inactivi. Izoderivații sînt aproape total lipsiți de activitate, iar prin transformarea inelului tropolononic într-un ciclu hexagonal se obțin derivați cu activitate mult micșorată sau chiar nulă.

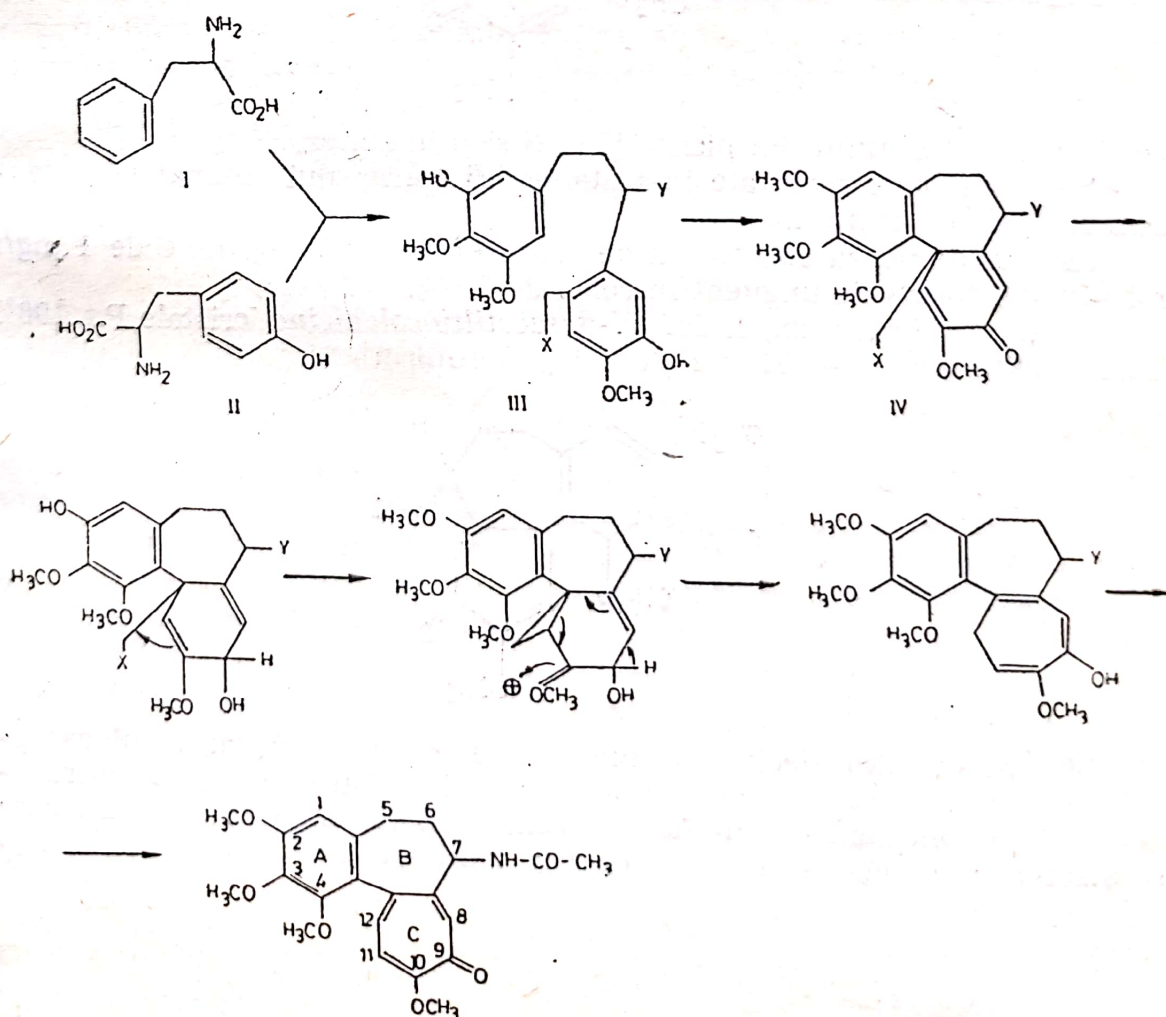
La formarea lumiderivaților, prin expunerea îndelungată a colchicinei la lumina solară, nucleul C, tropolononic, se transformă în două cicluri,

unul tetragonal și altul pentagonal obținându-se astfel doi izomeri denumiți β și γ — lumicolchicine:

 β - LUMICOLCHICINA γ - LUMICOLCHICINA

Pentru stabilirea procesului de biogeneză al colchicinei s-a recurs la metoda izotopilor radioactivi. S-a dovedit astfel că fenilalanina (I) și acidul cinamic contribuie la formarea inelului benzenic A și a lanțului construit din atomii de carbon C_5 , C_6 , C_7 din inelul B [98], [99], [100], [101]. Acidul acetic radioactiv ia parte la formarea grupării acetamidă [102], [103], iar precursorul grupărilor metoxil de pe nucleu este metanolul [104], [105], în cazul speciei *Colchicum autumnale*, la alte specii de *Colchicum*, fiind metionina [103] [105].

Nucleul C tropolonic se formează din ciclul aromatic al tirozinei (II),

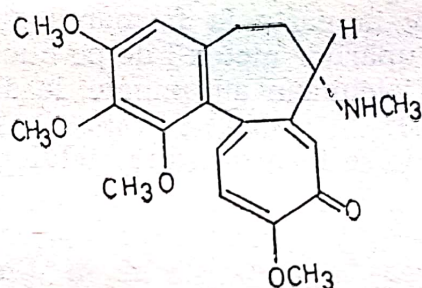


extins la un ciclu heptagonal, prin includerea în nucleu a atomului de carbon din lanțul lateral atașat tirozinei; cuplarea ciclului A cu ciclul C se face prin procese de oxidare fenolică, prin intermediul unui compus ciclohexadienonic (IV) [106], [107].

Colchicina constituie un remediu specific pentru tratarea gutei, are proprietăți analgezice și inhibă mitoza în stadiul de metafază, fără a afecta sinteza ADN-ului. Această proprietate a dirijat specialiștii către aplicarea alcaloidului pentru combaterea cancerului, însă toxicitatea sa foarte ridicată nu a permis folosirea colchicinei ca medicament antineoplazic. Proprietatea mai sus-menționată este aplicată în biologie pentru producerea poliploidiei la diverse specii de plante, în vederea măririi conținutului în principii active sau pentru dezvoltarea excesivă a masei verzi. Este condiționată sub formă de comprimate, 1 mg.

Printre derivații colchicinei menționăm:

2.9.4.1.2. *Demecolcinul (D.C.I.) Colcemid, N-metildesacetilcolchicina*, $C_{21}H_{25}O_5N$, cristale galben-deschis, P.t.=184—186°, $[\alpha]_D^{18} = -127^\circ$ (c=1, clorofom), solubile în apă acidulată și în solvenții organici obișnuiți. Deme-

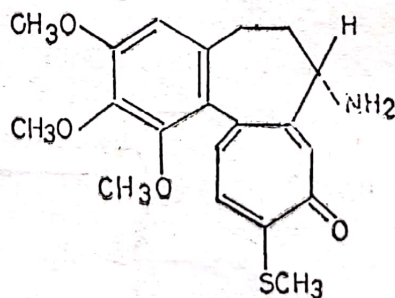


colcinul a fost obținut din plantă [1], [2] și prin sinteză.

Se obțin bune rezultate în tratamentul cancerului cutanat și al leucemiei mieloide cronice.

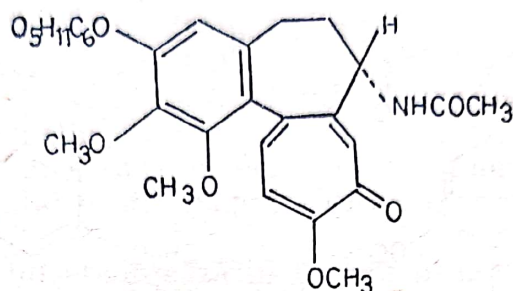
Se condiționează sub formă de comprimate de 1 mg, fiole de 1 mg/1 ml sau sub formă de unguent în conc. de 0,1%.

2.9.4.1.3. *Tiocolciran, R 261, N-desacetiltiocolchicina*, cristale P.t. 198°. $C_{20}H_{23}O_4NS$, $[\alpha]_D^{20} = -201^\circ \pm 2^\circ$ (c=0,5, clorofom).



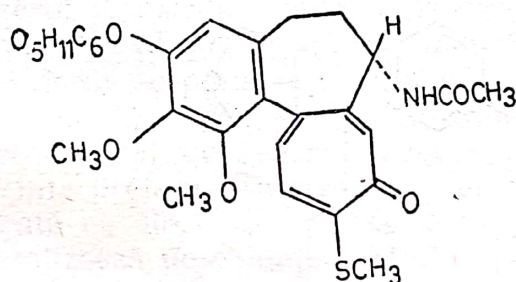
Mai puțin toxic decât colcemidul, este folosit în tratamentul cancerului cutanat, al mieloleucozei cronice. Se administrează pe cale intravenoasă și se condiționează în fiole conținând 10 mg substanță activă, care se dizolvă în momentul întrebuițării în 3 ml apă distilată.

2.9.4.1.4. *Colchicozid*, 2-demetilcolcin-2-glucopiranozid, $C_{27}H_{33}O_{11}N$, izolat din semințe, realizat și prin sinteză. Cristale, P.t. 216—218°, $[\alpha]_D^{15} -360^\circ$ (c=1, apă); $[\alpha]_D^{15} -57^\circ$ (c=1, cloroform). Glicozid înzestrat cu activitate antimitotică asemănătoare colchicinei, mai slabă decât a acesteia, dar



și cu o toxicitate mult micșorată. Are o certă activitate antialergică, folosindu-se în acest scop 6—10 mg, o dată sau de două ori pe zi.

Din această serie de derivați face parte și Tiocolchicozidul (D.C.I.), Col-tramil, 2,4-di-(demetoxi)2-glucozidoxi-14-metiltiocolchicina $C_{27}H_{33}O_{10}NS$, produs de sinteză, cristale galbene, P.t. în jur de 275°, $[\alpha]_D^{20} -565^\circ$ (c=0,5, apă), $[\alpha]_D -240^\circ$ (c=1, etanol). Se deosebește de toți derivații precedenți, fiind lipsit de activitate antimitotică, dar posedând proprietăți analgezice și antipiretice, antiinflamatoare ca și decontracturante la ni-



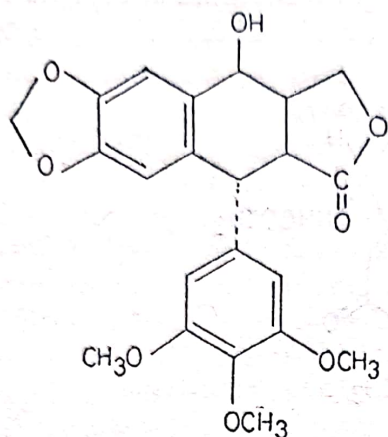
velul SNC, fapt pentru care a fost oficializat în Farmacopeea Franceză ediția VIII-a din anul 1968. Se administrează oral sau parenteral pe cale intravenoasă sau intramusculară. Se condiționează în fiole de 2 ml conținând 4 mg substanță activă și în comprimate cu același conținut.

2.9.4.1.5. *Derivați de podofilină*. În ultimii treizeci de ani s-a constatat că podofilina, rezina din rizoamele speciilor de *Podophyllum peltatum* și *P. emodi* conținea unele substanțe care inhibau diviziunea celulară.

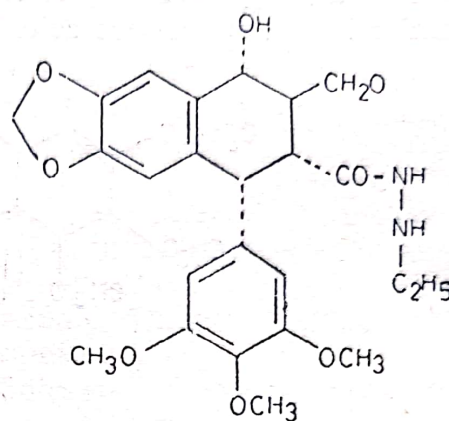
Această acțiune este de tip C-mitotic, tulburând desfășurarea normală a mitozei și oprind-o în metafază.

S-au izolat din podofilină, alături de podofilotoxină, picropodofilină, peltatină și alte substanțe, unele de natură glicozidică, cum sînt β -glico-

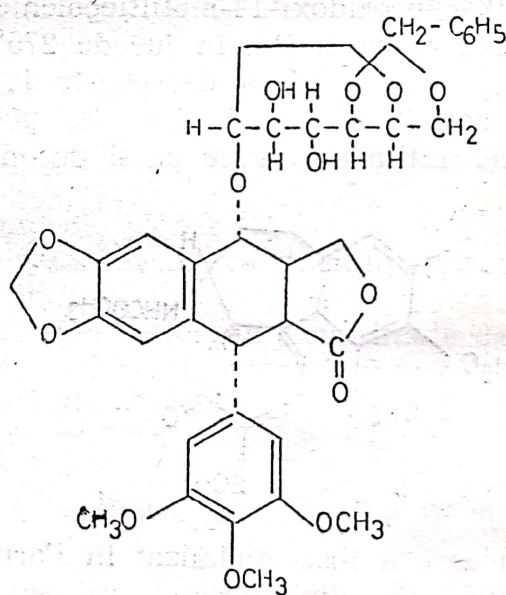
zidul podofilotoxinei, α - și β -glicozidele peltatinei, ușor dedublabile sub acțiunea β -glicozidazei.



PODOFILOTOXINA



SP-1



SPG-400

Pentru a mări stabilitatea acestor glicozide, active din punct de vedere citostatic, s-a căutat să se blocheze restul glucidic prin prepararea de benzilidenderivați, al căror prim reprezentant a fost produsul SP-G-400. S-a constatat că glicozidelor din P. emodi, transformate prin semi-sinteză în benzilidenderivați și cărora li se adaugă produsul SP-G-400, li se mărește în mod accentuat activitatea citostatică, astfel încât a fost pus la dispoziția terapiei anticanceroase, sub denumirea de SP-G, un

amestec ce conține circa 70% SP-G 400, restul fiind constituit din benzi-
lidenderivați ai glicozidelor totale din *P. emodi*.

SP-G este deci, un amestec de benzi-
lidenderivați ai glicozidelor din
speciile de *Podopyllum*, în care predomină SP-G 400; acest amestec este
insolubil în apă, și se administrează pe cale orală.

Pentru a obține un efect mai direct și mai rapid al acestui tip de
medicament, s-a preparat o formă solubilă, injectabilă a podofilotoxinei
realizând prin semisinteză etilhidrazida acidului podofilinic, cunoscută sub
denumirea de SP-I.

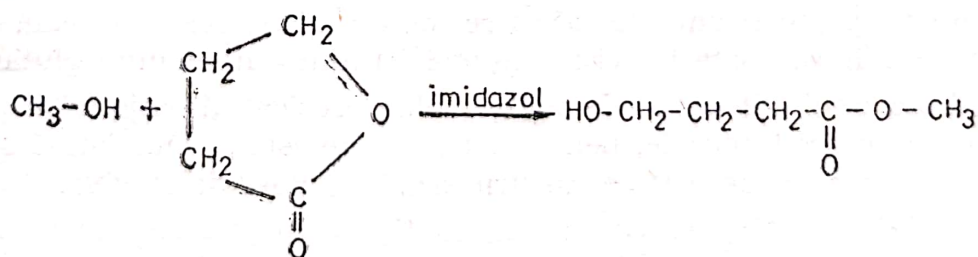
Cele două preparate, SP-G și SP-I, inhibă procesul de mitoză din tu-
mori, fără a altera celulele normale. Cu ajutorul lor este deci posibil să
se obțină încetinirea, apoi oprirea dezvoltării tumorii. Au o bună tole-
ranță comparativ cu alte medicamente anticanceroase, ceea ce constituie
un avantaj.

SP-G și SP-I se întrebuințează în tratamentul tumorilor inoperabile
sau deja supuse unei iradiieri maxime; se întrebuințează ca un auxiliar
prețios al tratamentului chirurgical și radiologic și, de asemenea, în mod
preventiv, în scopul de a evita apariția și răspândirea metastazelor.

Cele două medicamente sînt inactice în cazuri de leucemie, dar se re-
comandă în tratamentul tumorilor solide și în boala Hodgkin.

Pentru a explica mecanismul de acțiune al unor γ -lactone naturale,
cum sînt podofilotoxina, derivații ei și alți produși naturali cu structură
similară, s-a imaginat un model chimic de transfer al grupării acil, con-
stituit din γ -butirolactonă, ca reprezentant al acestor molecule naturale
și din imidazol, ca făcînd parte din structura enzimelor; se consideră că
acesta din urmă ia parte în calitate de catalizator al reacției de transfer.
Reacții de acest fel sînt cunoscute și, de exemplu, se știe că imidazolul
poate cataliza transferul grupărilor acil din pentaacetatul de glucoză pe
diferiți acceptori, cum sînt alcoolii, aminele, mercaptanii etc. [37].

În mediu de cloroform, se pune să reacționeze alcoolul metilic, γ -bu-
tirolactonă, în prezență de imidazol drept catalizator, în proporții molare.
Se observă, la spectrometrul de rezonanță protomagnetică (P.M.R.), o
serie de schimbări, interpretate conform reacției formulate mai jos și
care, la echilibru, arată că 40% din γ -butirolactonă a intrat în reacție.
Astfel, imidazolul catalizează deschiderea ciclului γ -butirolactonei și aci-
larea acesteia:



Dacă într-un model similar și în aceleași condiții de reacție, alcoo-
lul se înlocuiește cu o amină, de exemplu, cu *n*-amilamina, se observă un
curs similar al reacției, rezultînd în final acilarea aminei. Trebuie men-

ționat faptul că, în acest caz, reacția are loc și în absența imidazolului, dar cu o viteză mult mai mică.

În baza celor arătate, se poate admite, pînă la dovada făcută de experiențe in vivo, că podofilina, derivații ei și majoritatea substanțelor naturale citostatice, cu o structură similară, pot acționa printr-un mecanism asemănător de acilare [4].

Etilhidrazida acidului podofilinic, SP-I, se condiționează în fiole de 2 ml conținînd fiecare 400 mg de substanță, care, la administrare, se diluează cu 20 ml soluție izotonică de clorură de sodiu. Pentru perfuzii intravenoase se diluează în proporție de 1 ml soluție la 50 ml ser fiziologic.

Benzilidenderivații glicozidelor totale din *P. emodi* se condiționează sub formă de capsule a 25 mg.

Amestecul celor doi compuși este comercializat sub denumirea de Proresid, sub formă de fiole de 2 ml, conținînd 400 mg, sau sub formă de capsule de 25 mg sau 100 mg.

2.9.4.1.6. *Alcaloizii din Vinca, Vinca rosea syn. Catharantus roseus*, plantă din familia Apocynaceae, originară din țările calde, a cărei parte aeriană conține un număr considerabil de alcaloizi, peste șaiszeci, dintre care cîțiva sînt înzestrați cu acțiune citostatică.

Cităm printre cei din urmă: vinblastina și vincristina; vinglicina este un derivat de semisinteză al vinblastinei.

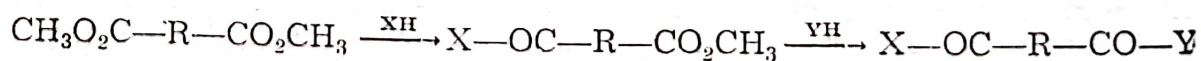
Acești alcaloizi, ca și colchicina și derivații de podofilotoxină, opresc mitoza în stadiul de metafază, dar ceea ce este particular și important pentru aceste medicamente este faptul că acțiunea lor interferează cu sinteza ARN-ului, solubil sau de transport, ceea ce constituie de fapt inhibiția formării ARN-ului.

Avînd în vedere că ARN-ul are o importanță capitală în biosinteza proteinelor, o modificare a structurii sale prin integrarea de molecule asemănătoare cu acelea ale constituenților săi, va determina oprirea sintezei acizilor nucleici și ale proteinelor.

Mecanismul de acțiune al alcaloizilor din *Vinca* este diferit de cel al colchicinei. Aceasta reiese și din faptul că dacă pentru colchicină inhibiția mitozei poate fi anulată de către mesoinozitol, cea provocată de alcaloizii din *Vinca*, poate fi evitată numai cu ajutorul acidului glutamic.

În lipsa unui mecanism de acțiune bine precizat al majorității produselor naturale antitumorale, pentru vincalcoblastină, vincristină se propune un mecanism de acilare, ce urmează a fi dovedit in vivo.

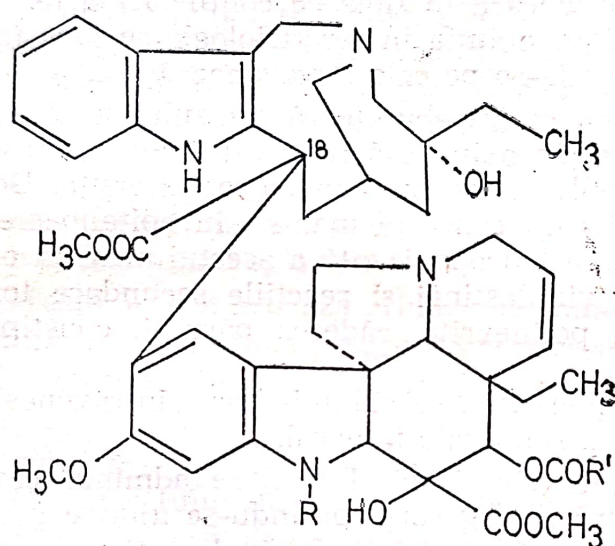
Vincalcoblastina și vincristina conțin în moleculele lor respective cîte două grupări ester metilic, în pozițiile 3 și 18'. Aceste grupări s-ar putea atașa de molecule nucleofile XH și YH, după reacția:



care ar fi mai mult o reacție de acilare. Astfel, au loc hidroliza esterului și transferul grupului acil, operații catalizate pe cale enzimatică. Acest fel de reacții sînt posibile, deoarece atît hidroliza esterilor cît și transferul grupelor acil, sînt cunoscute [5]. Frațiunea imidazolică din restul histidinei, prezentă în molecula enzimelor, catalizează ambele reacții. În plus se mai știe că imidazolul liber catalizează transferul grupului acil al monofosfatului de aciladenozină, pe diferite molecule nucleofile [3], [4], [6], [7].

Din punct de vedere chimic, cei trei alcaloizi din Vinca sînt alcaloizi indolici dimeri, iar structura lor este foarte apropiată.

2.9.4.1.6.1. Vinblastina (D.C.I.), Vincalcoblastina, Velbe $C_{46}H_{58}O_9N_4$, este o substanță cristalină, P.t. 211—216°, $[\alpha]_D^{26} +42^\circ$ (cloroform), insolubilă în apă, eter de petrol, solubilă în alcool, acetat de etil, cloroform.



VINBLASTINA	$R=R'=CH_3$
VINCISTINA	$R=CHO; R'=CH_3$
VINGLICINA	$R=CH_3; R'=CH_2-N(CH_3)_2$

Se întrebuițează sub formă de sulfat, cristale P.t. 284—285°, $[\alpha]_D^{26} +17^\circ$ (metanol), $[\alpha]_D^{25} +26^\circ, 2$ ($c = 1$, dicloretan).

Succesul tratamentului cu vinblastină este în strînsă legătură cu natura diferitelor specii tumorale. Efectele cele mai bune se obțin în combaterea limfogranulomatozei maligne sau boala Hodgkin.

În cazurile extrem de rezistente la alți agenți anticanceroși, se pot obține remisiuni de patru la șapte săptămîni, cu încetarea aproape totală a simptomelor subiective. Asupra tumorilor solide nu s-au putut obține remisiuni, iar stările de ameliorare subiectivă sînt în număr foarte mic. Cu o administrare prudentă întovărășită de controale hematologice regulate, nu se constată efecte secundare grave. Unii autori semnalează obținerea unor rezultate mai bune în sensul că vinblastina provoacă re-

misiuni totale de lungă durată într-o proporție ridicată, iar dozele de întreținere prelungesc durata remisiunilor. Controlul hematologic constă în special în numărătoarea globulelor albe, care nu trebuie să scadă sub 4000, caz în care administrarea trebuie oprită.

Vinblastina s-a încercat și în alte forme de cancer — limfosarcom, reticulosarcom, cancer bronșic etc., dar cu rezultate modeste.

Un tratament prudent constă în administrarea intravenoasă, ca primă doză, a 0,10 mg/kg corp, după care urmează două sau trei injecții cu 0,15 mg/kg corp, la 5—7 zile interval. Doza totală este de 24—159 mg în decurs de 3—14 săptămâni.

Unul dintre marile avantaje ale tratamentului cu vinblastină este faptul că pacienții pot suporta tratamentele de lungă durată. Ca reacții secundare la administrarea vinblastinei se notează o accentuată leucopenie, grețuri, căderea părului.

Vinblastina se condiționează în fiole ce conțin 5 mg de alcaloid liofilizat, sub formă de sulfat. Soluția în ser fiziologic se face în momentul întrebuițării, administrându-se pe cale intravenoasă.

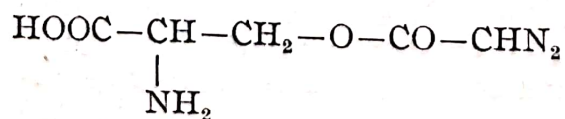
2.9.4.1.6.2. Vincristina se întrebuițează tot sub formă de sulfat, cu denumirea comercială de Oncovină. Dă rezultate bune cu remisiuni frecvente în cazuri de limfoblastosarcom și în leucemia acută. De asemenea, se obțin rezultate pozitive în cancerul mamar, în epiteliome testiculare și pulmonare etc. Acțiunea leucopenizantă a acestui alcaloid este mai puțin intensă decât cea a vinblastinei și reacțiile secundare toxice se pot traduce prin parestezii, polinevrită, căderea părului, constipație, dureri etc.

Ca și vinblastina, vincristina se administrează intravenos în doze de 0,05 la 0,15 mg/kg corp la șapte zile interval.

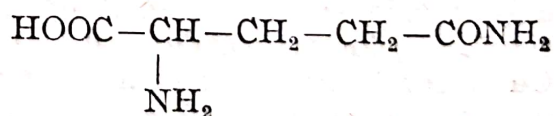
2.9.4.1.6.3. Sulfatul de vinglicină (D.C.I.) se administrează săptămânal în doze inițiale de 0,5 mg/kg corp, putându-se ajunge progresiv până la 1,25 mg. Se recomandă în boala lui Hodgkin, în reticulosarcom, în cancerul bronhic. Ca și alcaloizii precedenți determină leucopenie.

2.9.4.2. **Antibiotice cu acțiune citostatică.** Deși unii specialiști definesc acest grup ca substanțe cu acțiune citostatică extrase în urma fermentației unor microorganisme, substanțe caracterizate prin activitatea lor antibacteriană evitând denumirea de antibiotice, totuși noi am adoptat, ca și alți autori, denumirea de antibiotice. Aceasta, deoarece nu numai pentru că metodele lor de formare sînt foarte apropiate, în ambele categorii de produse utilizîndu-se aceeași tehnologie de fermentație, dar și pentru că majoritatea antibioticelor citostatice posedă și acțiune antibacteriană.

2.9.4.2.1. *Azaserina, O-diazoacetil-L-serina* ($C_5H_7O_4N_3$), diazoderivat alifatic al *L-serinei*, este obținut în urma fermentației unei specii de



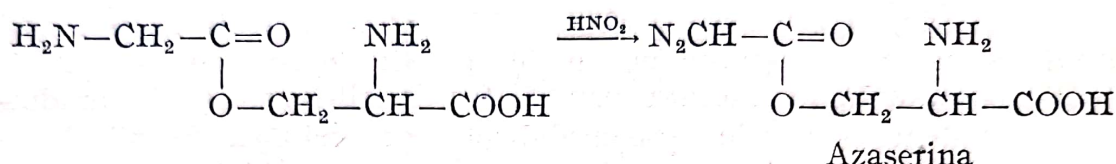
Azaserina



Glutamina

Streptomyces, *S. fragilis* [8], [9], [10], și a fost apoi realizat și prin sinteză. Cristale de culoare galbenă spre verde, P.t. 157° (desc.), $[\alpha]_D^{27,5} = 0,5^\circ$ ($c = 8,46$ în apă, la pH 5,18), foarte solubile în apă, moderat în metanol, etanol, acetonă, stabile la pH 6—8, instabile în prezența soluțiilor acide.

S-a preparat prin sinteză diazotînd O-aminoacetil-L-serina [13]:

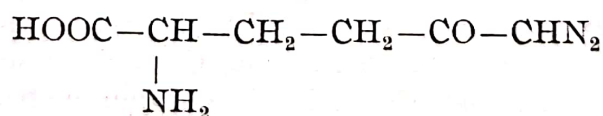


Este un antagonist al glutaminei și un inhibitor al enzimelor, care utilizează glutamina, ca donor de grupări NH_2 . Acest fel de reacții sînt foarte numeroase în organism și unul dintre exemple este convertirea glucozei în glucozamină. În plus s-a mai constatat că azaserina inhibă reacția de formilare din intimitatea țesuturilor tumorale, ceea ce explică rezultatele cercetărilor în cancerul experimental; în clinică, acest produs, care se degradează, in vivo în acid piruvic și amoniac, s-a dovedit a fi ineficace sau cu o activitate destul de slabă pentru a-și păstra un loc printre medicamentele antineoplazice.

Totuși încercată în clinică, azaserina determină scurte remisii în leucemia infantilă acută și unele progrese temporare la pacienții cu boala lui Hodgkin. În leucemia infantilă dă unele rezultate asociată 6-mercaptopurinei.

Acest antibiotic este destul de toxic, provocînd reacții secundare destul de severe ale aparatului digestiv, ca leziuni orale, grețuri, vărsături, dureri epigastrice, ale formulei sanguine, ca leucopenia; ale unei intoxicații sistemice, ca anorexia, slăbiciune, icter etc. și leziuni ale pancreasului, ficatului și rinichiului. Toate neajunsurile menționate justifică eșecul în clinică ale acestui produs.

Din lichidele de cultură a unei specii de *Streptomyces*, găsită într-un sol din Peru, s-a izolat un izoster al azaserinei, 6-diazo-5-oxo-L-norleu-



Izoster

cina [11], [12], a cărei structură de altfel ca și a azaserinei [13], [14], [15], a fost confirmată prin sinteză [14]. Se prezintă sub formă de cristale galben verzui, P.t. 144—155° (desc.), foarte solubile în apă, mai greu solubile în metanol și etanol. Acest izoster este activ în unele forme experimentale de cancer, iar în clinică, în doza de 0,3—1,1 mg/kg/zi pe

cale orală, sau 0,06—0,4 mg/kg intraperitoneal a dat unele rezultate promițătoare pacienților cu melanom, limfom sau carcinom. Ca fenomene secundare se notează diaree, greață, vărsături și leucopenie. Este interesant că acest antibiotic, în terapie asociată, sporește efectele bune ale 6-mercaptapurinei.

Încorporarea biochimică a elementelor acidului formic în fracțiunile purinice ale acizilor nucleici, ADN și ARN, este inhibată de azaserină și de izosterul său, efect foarte probabil alchilant și atribuit în principal acțiunii lor asupra sistemului enzimatic specific ce conține formilglicinamida-ribotid-aminotransferaza sau fosfor-ribozil-formil-glicin-amidin-sintetaza, sistem enzimatic responsabil de conversiunea formil-glicinamid-ribonucleotidei în formil-glicin-amidin-ribonucleotidei, una din primele faze ale sintezei de novo a purinei. Acțiunea este competitivă cu inhibiția glutaminei. Este probabil ca azaserina sau izosterul ei se combină cu enzima prin centrii ei activi, utilizați de glutamină, centrii care ar putea iniția reacția de aminare a amidei din glutamină. Grupul diazometil al izosterului azaserinei alchilează în mod ireversibil grupele sulfhidril vecine ale fracțiunilor de cisteină din centrii activi a enzimei, în felul acesta împiedicând enzima de conversiunea, menționată anterior. Această inactivare poate fi întârziată de prezența glutaminei.

Din cei doi stereoisomeri numai L-azaserina are activitate biologică. D-azaserina fiind practic inactivă. Pe de altă parte, izomerul D al izosterului este activ biologic, dar într-un grad mai mic.

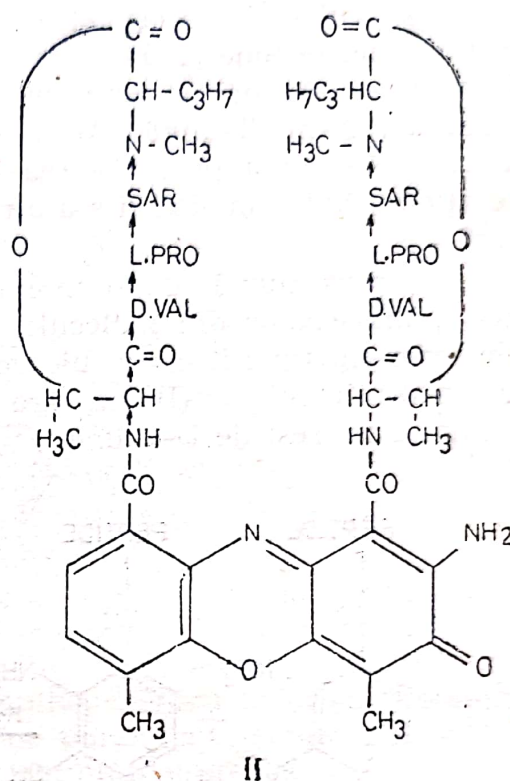
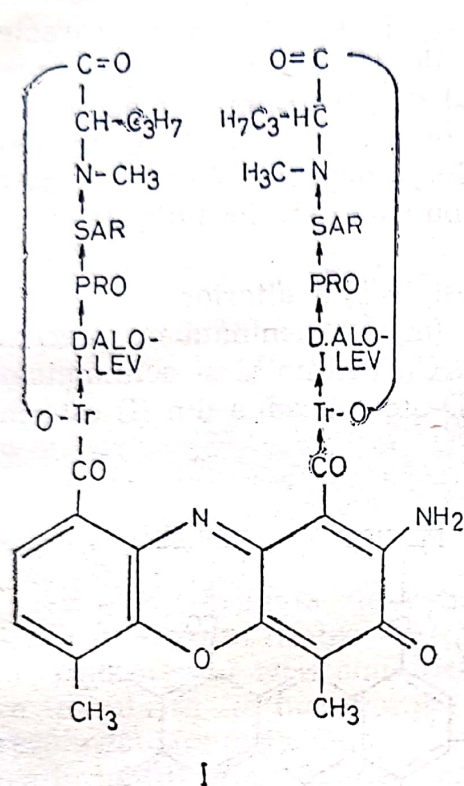
2.9.4.2.2. Actinomicinele. Actinomicina a fost izolată în 1940 de S. A. Waksman și H. B. Woodruff [16] din culturile de *Streptomyces antibioticus*, dar a fost izolată și din alte specii de *Streptomyces* și *Microspora*, care produc compuși de același tip. Este un produs roșu, cristalin, cu P.t. = 250° (desc.), ușor solubil în cloroform, benzen, mai puțin solubil în acetonă și acetat de etil, greu solubil în apă și în eter. Este sensibil la acțiunea acizilor și alcaliilor, dar stabil la încălzire. Soluțiile (alcoolice, apoase) pot fi încălzite la fierbere treizeci de minute fără ca produsul să-și piardă activitatea. În prezența agenților reducători își schimbă culoarea în galben deschis.

După 1950 au fost izolați un număr mare de compuși înrudiți. Astfel în 1954 R. W. Brockman și colab. [17], [18], [19], [20], [21] au identificat trei actinomicine diferite, și în 1956, G. G. Roussos și L. C. Vining [22], alte trei. Prin cromatografie pe hîrtie s-a demonstrat că toți cei șase produși sînt eterogeni, fiecare fiind un amestec de compuși cu elemente comune și relații structurale bine definite.

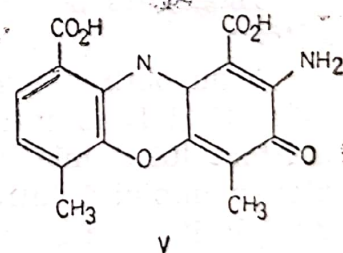
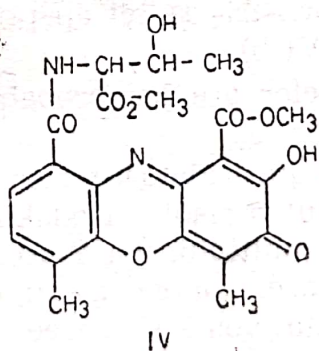
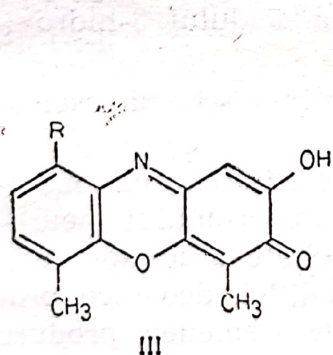
2.9.4.2.2.1. Actinomicina C₃ (I), izolată din *S. chrysomallus*, este un compus roșu, cu P.t. = 233° (metanol). Este o bază slabă, greu solubilă în apă, ușor solubilă în acetonă.

Dacă sînt supuse unei reacții de hidroliză acidă în condiții drastice, actinomicinele pun în libertate cinci sau șase aminoacizi: L-treonina, L-

prolina, L-N-metilvalina, sarcosina, D-valina și D-alloizoleucina, amoniac și un cromofor acid 2-amino-4,5-dimetil-3-fenoxazon-1,8-dicarboxilic.



Hidroliza acidă a actinomicinei C₃, prin încălzire cu acid clorhidric 20%, conduce la cromoforul respectiv la 2-hidroxi-4,5-dimetilfenoxazin-3-ona (III; R=H) și, în condiții mai blânde, la un acid carboxilic, actinocinina (III; R = COOH).

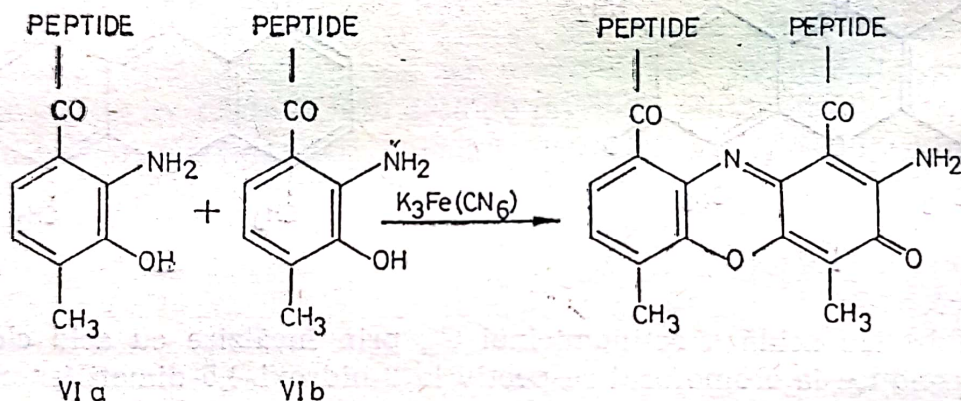


Prin această din urmă a fost izolat și un ester dimetilic (IV) care are în structura sa un singur aminoacid, L-treomina, demonstrându-se astfel că aminoacidul este legat, de nucleul heterociclic, printr-o legătură amidică.

Degradări ulterioare au arătat că actinomicinele sînt derivați ai actinocinei (V) și prin determinări de greutate moleculară (1200—1300) s-a ajuns la concluzia că în moleculă sînt circa zece resturi de aminoacizi.

Spectrul în infraroșu al actinomicinei C₃ (I) a arătat banda caracteristică unei lactone (1754 cm⁻¹); prin studii de degradare s-a stabilit prezența unei legături de acest fel între restul de treonină și aminoacidul terminal, N-metilvalină. Aranjamentul celorlalte resturi de aminoacizi a fost determinat prin izolarea fragmentului dipeptidic obținut printr-o reacție de hidrazinoliză și s-a atribuit actinomicinei C₃, formula de structură (I).

Un mare număr de actinomicine au fost izolate ulterior și succesiunea aminoacizilor din molecula acestora a fost determinată cu precizie. Un exemplu tipic îl constituie actinomicina C₁, denumită și actinomicina D sau dactinomicina (II), în care restul de D-aloizoleucină din (I) este înlocuit cu un rest de D-valină.



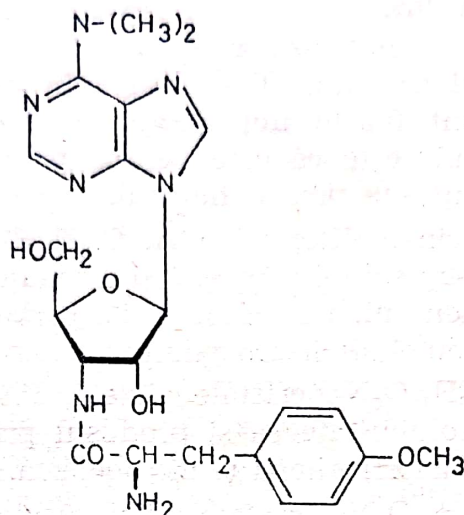
Prin sinteză au fost obținuți un mare număr de produși analogi, prin oxidarea unor derivați mono-tri- și tetrapeptidici ai acidului 3-hidroxi-4-metil-antranilic (VI a și VI b).

Biogeneza actinomicinelor are loc probabil printr-o schemă asemănătoare.

S-au obținut rezultate încurajatoare prin întrebuințarea actinomicinelor C și D în tratamentul maladiei Hodgkin, limfosarcomului, neuroblastomului și mielomului multiplu, dar marea toxicitate a acestor antibiotice împiedică întrebuințarea lor ca agenți carcinolitici, deoarece produc glosite, stomatite, greață, vomă și diaree. Pot, de asemenea, produce trombocitopenie și agranulocitoze grave. Unele succese au fost obținute cu produși analogi obținuți prin sinteză. Se administrează 50—100 mg intravenos.

2.9.4.2.2.2. Puromicina (D.C.I.), Stilomicina, 3'-(α-amino-p-metoxihidrocinaamido-3'-desoxi-N,N-dimetiladenozina, C₂₂H₂₉O₅N₇, este produsă

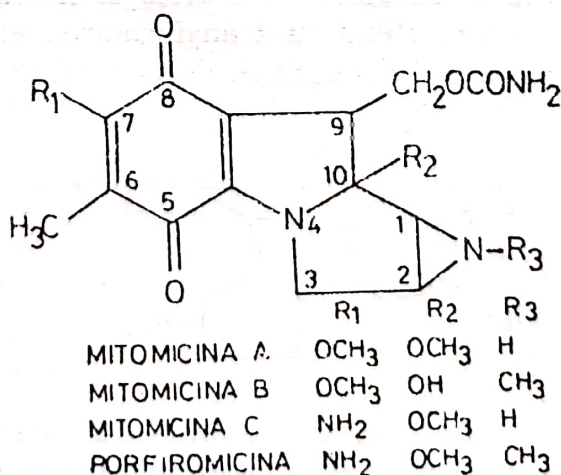
de *Streptomyces alboniger*. Cristale, P.t. 175,5—177°, $[\alpha]_D^{25}$ —11° (etanol); este o bibază și formează un diclorhidrat și un monosulfat, solubili în apă.



Această substanță intervine în sinteza proteică în momentul formării complexului dintre t-ARN-ul (ARN transportor) și aminoacidul activat pe sistemul ribozomi-ARN mesager, așa încît aminoacidul activat, care trebuia să fie încorporat în lanțul peptidic pentru a forma proteina corespunzătoare prin sinteză, este blocat de puromicină și nu mai poate intra în lanțul proteic și deci sinteza proteinei nu mai are loc.

Întrebuințări în combaterea adenocarcinomului mamar.

2.9.4.2.3. *Derivați din grupa mitozanilor*. Această grupă cuprinde un număr de substanțe cu pronunțată acțiune citostatică, dintre care se distinge în special mitomicina C, foarte larg întrebuințată în tratamentul cancerului cu deosebire în Japonia, țara în care s-a și obținut pentru prima dată în stare brută, în urma fermentației produsă de *Streptomyces caespitosus*, microorganism izolat dintr-o probă de pământ în Japonia [23], [24].



Produsul obținut a fost numit mitomicină, iar studiile ulterioare au dovedit că este un amestec de mai mulți componenți: mitomicinele A, B și C, înrudite ca structură chimică cu Porfiromicina, antibiotic produs de *Streptomyces ardens*.

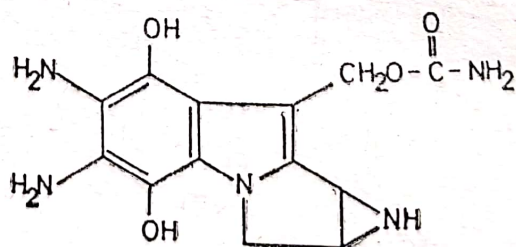
Derivații din grupa mitozanilor conțin în molecula lor grupările chinonă, uretan (C_9) și aziridină (C_1-C_2) și din punct de vedere al acțiunii antitumorale sînt foarte importanți în special mitomicina C și porfiromicina. Se reamintește că este pentru prima oară cînd gruparea aziridinică se găsește într-un produs natural.

2.9.4.2.3.1. Mitomicina, Mitomicina A, $C_{16}H_{19}O_6N_3$, cristale roșu violet, P.t. 159—161° (desc.) solubile în apă și în majoritatea solvenților organici, cu excepția xilenului, tetraclorurii de carbon, sulfurii de carbon, eterului de petrol, ligroinei și ciclohexanului.

Mitomicina B, $C_{16}H_{19}O_6N_3$, cristale violet, P.t. 182—184° (desc.) cu aceleași caractere de solubilitate ca și produsul precedent, nu sînt solubile în benzen, toluen, tricloretilenă și nitrobenzen.

Mitomicina C, $C_{15}H_{18}O_5N_4$, cristale albastru-violet, nu trebuie să fuzioneze înainte de 360°, solubile în apă, metanol, acetonă, acetat de butil și ciclohexanonă; puțin solubile în eter etilic, benzen și tetraclorură de carbon; practic insolubile în eter de petrol.

Prezența în molecula mitomicinei C a ciclului aziridinic, face din acest antibiotic un agent alchilant. Faptul că mitomicina C are comportări biologice foarte asemănătoare cu ale azotiperitelor sau ale derivaților etileniminici, fiind fără activitate asupra unor forme de limfosarcom, pe de o parte, pe de alta, faptul că, întocmai ca și agenții alchilanți induce depolimerizarea ADN-ului, constituie dovezi care subliniază îndeajuns nu numai rolul de alchilant al ciclului aziridinic, ci al întregii molecule. Într-adevăr, așa cum s-a menționat, molecula mitomicinelor conține fragmente favorabile acțiunii citostatice, cum sînt fracțiunile corespunzătoare ciclurilor chinonic, aziridinic și al grupării carbamice. Cu toate acestea, fapt curios, mitomicina C, ca atare, este biologic inactivă și se consideră că activitatea apare concomitent cu transformarea enzimatică în organism într-o formă redusă, cu ciclul chinonic devenit aromatic:



Deoarece forma redusă este foarte instabilă, prezența ADN-ului în timpul procesului de reducere este necesară pentru stabilirea legăturii

în cruce („cross-linking”); pentru aceasta molecula mitomicinei C se pretează foarte bine avînd un centru alchilant în ciclul aziridinic și un al doilea în gruparea $-\text{CH}_2-\text{O}-$, din lanțul carbamic. Astfel, mitomicina C are structura unui veritabil agent alchilant bifuncțional, cu patru atomi de carbon, capabil să lege „în cruce” centrii reactivi ai substanțelor pe care le alchilează.

2.9.4.2.3.2. Porfiromicina (D.C.I.) sau metilmitomicina, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4$. Cristale roșu închis P.t.=201—201,5° (desc.), $[\alpha]_D^{25} +242^\circ$ ($c = 0,045\%$ metanol), puțin solubile în apă, solubilitate moderată în solvenții organici polari, practic insolubile în eter de petrol, ligroină.

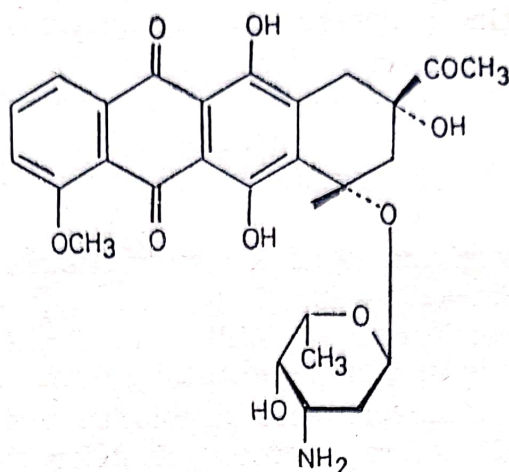
Aceste substanțe sînt veritabile antibiotice pentru că in vitro au o acțiune antibacteriană asupra microorganismelor grampozitive și gramnegative, ca și asupra bacilului tuberculos. Activitatea antitumorală a mitomicinei C și porfiromicinei atît în experiment pe animal, cît și la om, este pozitivă și se datorează proprietăților alchilante foarte accentuate. Din cele de mai sus, este de așteptat ca mitomicina C să se aplice în diversele forme de cancer, întocmai ca și medicamentele alchilante și, într-adevăr, acest medicament se bucură, în Japonia și Statele Unite ale Americii, de o largă întrebuințare. Se administrează pe cale intravenoasă în doze de 0,04 mg/kg corp în douăzeci și patru de ore, doza totală nedepășind 100 mg. Rezultate bune se constată în circa 30% dintre cazurile de cancer localizat la gît, la cap, la bronhii, pe tractul digestiv, la ovare etc. O doză ce depășește 40 mg/kg poate produce tulburări uneori foarte severe — pe lingă cele obișnuite (greață, vărsături, febră, anorexie) — și deprimirea funcțiunii măduvei osoase, determinînd leucopenie și trombocitopenie.

Cît privește porfiromicina acțiunea antitumorală se explică prin alchilarea acizilor nucleici, ARN și ADN, precum și a ribozomilor, împiedicînd astfel sinteza proteinelor, toxicitatea este redusă cu 25% față de aceea a mitomicinei C.

Alături de actinomicine se studiază o serie de alte substanțe cu caracter de antibiotic mai mult sau mai puțin înzestrate cu acțiune oncolitică.

2.9.4.2.4. *Daunomicina*, *Daunorubicina*, $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_{10}\text{N}$, izolată după fermentația microorganismului *Streptomyces peucetius*, var. *carneus*, de fapt un glicozid al cărui aglicon este daunomicinona $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_8$, iar partea glucidică este daunosamina $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$, un glucid aminat. Obținută sub formă de clorhidrat de daunomicină, formează cristale aciculare fine, de culoare roșie, P.t. = 188—190° (desc.), $[\alpha]_D^{25} +253^\circ$ ($c = 0,15$, metanol), solubile în apă, metanol, alcoolii diluați, practic insolubile în clorofom, benzen, eter; soluțiile acide sînt colorate în roșu, cele alcaline în albastru.

Structura daunomicinonei este tetraciclică, comună și altor substanțe din aceeași categorie, ca rubidomicina, cromomicinele, mitramicina etc. mai puțin importante din punct de vedere practic.



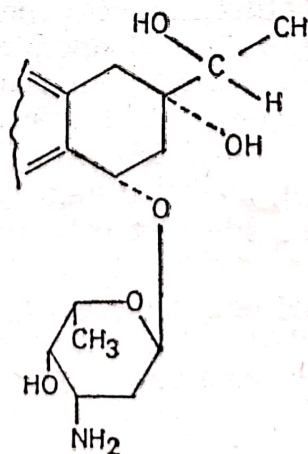
Daunomicina este activă în diferite forme de cancer experimental, inclusiv în stadiile avansate ale leucemiei L 1210 a șoarecelui, prelungind timpul de supraviețuire cu 57%, având o activitate comparabilă cu 6-mercaptopurina, dar inferioară metotrexatului și ciclofosfamidei.

În studiile clinice, acest antibiotic a manifestat un efect antitumoral pozitiv în leucemia limfoblastică acută, în leucemia mieloblastică acută, în limfosarcom etc., ca și în leucemia infantilă.

Daunomicina este activă pe cale intraperitoneală, intravenoasă sau subcutanată, dar este inactivă pe cale orală. Se întrebuițează în doze reduse, de exemplu 1—2 mg/kg corp timp de 2—8 zile când se obțin remisiuni promițătoare, fără a depăși doza totală de 25 mg/kg corp. La administrare de doze totale de 22—25 mg/kg corp există pericolul toxicității prin acumulare. Se citează toxicități caracterizate prin aspecte severe ale leucopeniei și trombocitopeniei, precum și unele tulburări cardiace. Se condiționează în flacoane a 20 mg sub denumirea de Cerubidin.

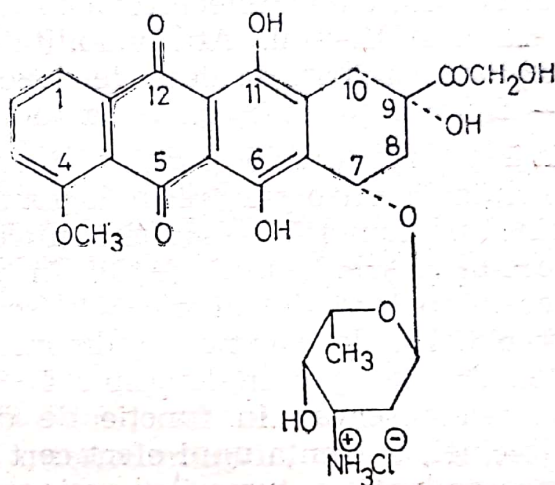
Mecanismul de acțiune al daunomicinei nu este cunoscut cu precizie, dar se consideră că antibioticul complexează cele două catene răsucite ale ADN-ului, rezultând inhibiția sintezei acestuia; același lucru se petrece și cu ARN-ul, dar ADN-ul este mai sensibil decât ARN-ul la acțiunea antibioticului.

S-a studiat metabolismul daunomicinei la șobolani și s-a găsit că antibioticul este repede transformat în daunorubicinol:



considerat ca metabolitul major al acestui antibiotic și izolat din urina omului; s-a dovedit a fi un 13-hidroksiderivat al daunomicinei [25], înzestrat cu o acțiune antitumorală [26].

2.9.4.2.5. *Doxorubicina (D.C.I.), Adriblastina, Adriamicina, clorhidrat de 7((3-amino-2', 3', 6'-tridesoxi-D-lixohexapiranosil)-oxi-9-glicolil-5, 7, 8, 9, 10, 12-hexahidro-6, 9, 11-trihidroxi-4-metoxinaftacen-5, 12-diona, cristale roșii portocalii, $C_{27}H_{20}O_{11}N \cdot HCl$, solubile în apă și în alcooli inferiori diluați, insolubile în solvenții organici, P.t. = 205° (desc.), $[\alpha]_D^{20} + 248^\circ$ (0,1, metanol).*



Este un antibiotic, glicozid aminat, cu o structură foarte asemănătoare cu a daunomicinei, de care diferă prin prezența unei grupări alcool la radicalul acetil, formind în poziția 9 substituentul hidroxiacetil. Este deci o 14-hidroksidaunomicină. Se obține din culturile de *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, un mutant al microorganismului *Streptomyces peucetius* [29].

Compararea structurii chimice a daunomicinei cu aceea a altor antibiotice din grupul antraciclinelor, posedind proprietăți similare, poate chiar mai slabe, a condus la ipoteza după care compuși analogi ca structură chimică ar putea conduce la obținerea unor agenți antitumoralii mai activi. Această problemă s-a legat de studiul mutantilor speciei bacteriene originale, *Streptomyces peucetius*, în scopul urmăririi capacității acestora de a produce substanțe similare daunomicinei. Astfel s-a izolat mutantul denumit *Streptomyces peucetius* var. *caesius*, al cărui miceliu aerian, foarte abundent, este de culoare gri-verzuie sau albastru-verzuie, asemănătoare caesium-ului, iar miceliul vegetativ este de un roșu mult mai închis decât cel al culturii originale.

Prin hidroliză acidă se obține un aglicon, adriamicinona, de culoare roșie, insolubilă în apă și o fracțiune glucidică bazică, daunosamina, solubilă în apă și înzestrată cu proprietăți reducătoare.

Culoarea soluțiilor apoase acide este galben-portocalie, a soluțiilor alcaline violet-albastră. Clorhidratul de adriamicină este stabil în stare solidă. Stabilitatea soluției apoase este strâns legată de pH, maximum de

stabilitate fiind observată între pH 3 și 6. Către pH 7, soluțiile formează precipitate în decurs de 24 ore. Soluțiile saline sau în apă bidistilată, pentru uz terapeutic, trebuie conservate la 4°C și utilizate în decurs de 24 ore.

Doxorubicina a fost inițial cercetată, studiindu-se activitatea sa asupra culturilor de celule in vitro astfel, adăugată culturilor de celule HELA, adică culturilor de celule umane izolate dintr-un carcinom al unei porțiuni din mușchiul uterin, antibioticul a determinat inhibiția activității mitotice, activitate ce nu se reduce numai la blocarea fazei premitotice, ci și la constatarea unor efecte evidente, anormale chiar în timpul fazei de sinteză a ADN-ului. Atât viabilitatea celulelor, cât și supraviețuirea lor este total inhibată la doze de doxorubicină, corespunzând la 1 mcg/ml (~ 0,75 mcg/ml), după două la opt ore de contact.

În continuare, față de rezultatele pozitive, încurajatoare, obținute asupra culturilor de celule in vitro s-a trecut la studiul activității antitumorale a doxorubicinei pe tumorile solide și ascitice, ca și în leucemia experimentală a șoarecelui și șobolanului. Astfel, în cazurile de tumoare ascitică Ehrlich (șoarece, șobolan), de sarcom 180 (șoarece), de carcinom spontan mamar (șoarece C₃H), de carcinom pulmonar Lewis, de tumori limfatice la șoarece, ca de exemplu în leucemia L 1210 și P 388 etc., în toate aceste cazuri s-a observat, în funcție de dozele și modul de administrare a doxorubicinei, evidența unui efect cert antitumoral, caracterizat prin inhibiția ascendentă a tumorilor, prin prelungirea în mod semnificativ a timpului de supraviețuire, prin descreșterea numărului metastazelor pulmonare în cazul carcinomului pulmonar Lewis și prin remisiuni obiective în cazul diferitelor forme de tumori limfatice.

Întocmai ca și unii agenți antitumorali, înzestrați cu acțiune imuno-depresivă și doxorubicina se încadrează printre aceștia, iar efectul imuno-depresiv cel mai ridicat se constată la câteva zile după administrare; comparativ cu cel al daunomicinei, acest efect este mai redus.

Toxicitatea acută a doxorubicinei se situează pe o scară diferită valoric în funcție de modul de administrare; astfel, DL₅₀ pe cale intraperitoneală este de 8,5 mg/kg (șoarece), pe cale i.v. de 21,5 mg/kg și pe cale orală de 750 mg/kg; în ceea ce privește toxicitatea cronică, la doza de 250 mg/kg/zi, au fost observate, la iepure, câteva leziuni, mai severe la câine, a cărui mortalitate este de 30%.

Absorbția doxorubicinei este inițial importantă în primele 15—30 minute, apoi descrește repede, cu excepția splinei și măduvii spinării, unde remanența este durabilă și de un nivel ridicat; concentrația cea mai slabă se găsește în creier, ceea ce arată o degradare aproape completă în trecerea ei prin bariera sînge-creier. Doxorubicina se elimină în proporție de 20—30% prin bilă și urină, în primele 24 de ore.

Doxorubicina pătrunde repede în celule și se leagă în special de sistemul molecular al ei, remarcîndu-se o localizare puternică pe cromatina perinucleară, determinînd o pulverizare a elementelor nucleare, cunoscute sub denumirea de segregare moleculară. Efectele biologice ale

SUBST

doxor
cului
baza
drept
în A
enzin
prietteme
cu s
formobiec
la de
rile
doxo
por
fosf
crist
19,2
Trat
în 3
tate
4-ca
apli
60 r
zile)
rilor
(adr
cazu
din
Lim
mici
Hod
rezu
tinăcare
imp
din
med
mac
rea
activ
nive

doxorubicinei se explică la nivel subcelular, prin capacitatea antibioticului de a reacționa cu ADN-ul, de care se leagă prin intercalare între baza adiacentă a pereților dublului helix a ADN-ului. Acest fapt are drept consecință inhibarea atât a replicării ADN-ului și sintezei ARN-ului în ADN templat, cât și oprirea activității reverstranscriptazei, adică a enzimei ce catalizează transcripția informației genetice a ARN-ului, proprietate tipică a virusurilor oncogenice.

În urma rezultatelor promițătoare de mai sus, doxorubicina a fost temeinic cercetată în multe clinici de specialitate și centre hematologice cu scopul de a-i cunoaște posibilitățile aplicative și curative, în diverse forme de cancer.

Astfel, la 27,60% din cazurile studiate, s-a observat o regresivitate obiectivă a bolii canceroase, iar printre carcinoamele cu un răspuns bun la doxorubicină au fost acelea, dintre cele mai frecvente, cum sînt tumorile sînului, plămînului și uterului. În cancerul sînului sub influența doxorubicinei, s-au obținut regresivități obiective semnificative în proporție de 36%, proporție superioară celorlalți agenți citostatici (ciclofosfamida 34%, metotrexat 33%, tio-TEPA 30%, 5-fluorouracil 26%, vincristina 20%); în cancerul pulmonar rezultatele sînt mai puțin favorabile, 19,20%, dar în cancerul ovarian, 38%, și în cancerul tiroidian, 45%. Tratamentul sarcoamelor conduce la regresivități obiective semnificative în 32,80% în cazul diferitelor tipuri de sarcoame. Sinergismul de activitate între adriamicină și D.C.I. sau 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)imidazol-4-carboxamida, observat cu bune rezultate în leucemiile murine, a fost aplicat și în tratamentul sarcoamelor, moi și osoase (adriamicină 60 mg/m²/zi; DCI 250 mg/m², timp de cinci zile; repetat la fiecare 21 de zile) cu aceleași bune rezultate: 42,40%. În tratamentul sarcoamelor tumorilor moi și a celor osoase, aceste două medicamente se potențiază (adriamicină 32,80% respectiv 32,80%; D.C.I. 15,20% respectiv 12,50%). În cazul neuroblastomului se obțin regresii obiective semnificative în 25% din cazuri, dar procentele sînt superioare în cazul ciclofosfamidei (67%). Limfoamele maligne sînt destul de sensibile la tratamentul cu adriamicină (39,20%), pe maladii obținîndu-se următoarele procente: boala lui Hodgkin, 35,90%, reticulosarcom, 50%, limfosarcom, 31,70%, dar foarte bune rezultate se obțin în tratamentul polichimioterapic (adriamicină, clormetină, vincristină, bleomicină și prednisonă).

Este neîndoios că utilizarea practică a polichimioterapiei, prin aplicarea de „cockteili” de medicamente, a determinat progrese favorabile importante în terapia cancerului. Aceste progrese s-au obținut printr-una din următoarele căi: prin facilitarea unei distribuții mai importante a medicamentului la locul de acțiune sau prin alterarea proprietăților farmacodinamice ale produsului principal din amestec, astfel încît degradarea chimică, în trecerea sa prin organism, să fie lentă la locul de acțiune, activitatea medicamentului să se mențină un timp cît mai îndelungat la nivelul organismului asupra căruia trebuie să acționeze. În sfîrșit, prin

această tehnică de administrare se asigură o toxicitate mai redusă a medicamentului principal din amestec.

O altă posibilitate care duce direct la modificarea eficacității chimioterapice a unui compus a fost observată în cazul activității biochimice și citostatice a daunomicinei, adriamicinei și a unor compuși de sinteză analogi ca structură (13-dihidro-daunomicină, N-guanidinacetamid-daunomicină și N-acetil-daunomicină), în legătură cu o serie de încercări experimentale pe șoarece, de oncogeneză virală efectuate cu homogenate de splină infectată. Rezultatele arată că daunomicina și adriamicina sînt în general mai active decît compușii de sinteză menționați mai sus. Date foarte interesante și sugestive se găsesc în lucrarea lui P. Chandra [125].

Ca și daunomicina, doxorubicina este activă în inducerea remisiunilor în leucemiile acute, atît în leucemia limfoblastică (43,60%), cît și în leucemia mieloblastică (430%) ca și în leucemia cronică mieloidă (650%). Însă acest antibiotic este inclus și în scheme polichimioterapice cu vincristina, prednisona și citozinarabinozidul, care dau procentaje ridicate de remisiuni.

În decursul studiilor clinice asupra doxorubicinei s-au observat o serie de efecte toxice secundare, direct legate de dozele de antibiotic administrat și care merită a fi menționate. Dintre acestea cele mai importante sînt combătute în mod corespunzător în timpul tratamentului.

Dozele de doxorubicină se administrează după natura, intensitatea bolii și în funcție de numărul leucocitelor și al plachetelor pe mm^3 . Tratamentul este scurt și ciclic: durează 1—3 zile, în cicluri repetate la circa trei săptămîni interval.

În tratamentul tumorilor solide și al limfoanelor se pot administra într-o singură doză, divizată în 2—3 zile consecutive, 65—75 mg/m^2 sau 1,2—1,8 mg/kg ; de asemenea, în leucemia acută doze similare, adică 0,5—1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{zi}$, tot într-un tratament scurt de 2—3 zile, în 2—3 cicluri repetate la trei săptămîni interval. În leucemia cronică, dozajul și ritmul de administrare se impun după numărul leucocitelor și nivelul celular medular. În nici un caz însă nu se va depăși doza de 550 mg/m^2 (circa 15 mg/kg), pentru a evita efectele cardiace toxice cumulative.

Doxorubicina se va administra numai pe cale intravenoasă, în ritmul de 2 mg/ml , în 2—3 minute, evitîndu-se scurgerea din venă a antibioticului în scopul de a preveni eventualele necroze ale țesutului perivenos. Injecția trebuie urmată de o rapidă infuzie de 150—250 ml de ser fiziologic glucozat 5% pentru a spăla vena.

Doxorubicina se recomandă în formele acute și cronice de leucemie și tumori solide, cum ar fi limfoamele maligne, neuroblastoamele, precum și tumori ale diferitelor organe: plămîni, sîn, testicule; de asemenea în osteosarcoame etc.

S-au obținut rezultate bune în leucemiile acute și mai ales succesele antibioticului în leucemiile infantile [29 b] au atras atenția asupra acestui medicament, care, fie ca atare, fie, în asociație cu arabinozidcitolina (ara-C) a permis obținerea unor remisiuni complete ([29 a], [29 c]).

Antibioticul se poate administra zilnic în doză de 0,6 mg/kg corp, pe o durată de tratament de trei zile, sau 0,8 mg/kg corp, timp de două zile, sau, ca doză unică, 40 mg pe m² de suprafață corporală.

Este un medicament destul de toxic, care poate provoca căderea reversibilă a părului, stomatite, leucopenie și alte tulburări mai puțin grave, vărsături, lipsa poftei de mâncare etc. [29] b.

Antibioticul se condiționează prin liofilizare, în flacoane, fiecare conținând 10 mg de doxorubicină și 60 mg lactoză. În momentul întrebuințării, conținutul se dizolvă în 5 ml apă distilată, sterilizată, iar soluția obținută se administrează încet, numai intravenos.

2.9.4.2.6. *Bleomicina*. Este un veritabil antibiotic, separat în urma fermentației produsă de *Streptomyces verticillus*, microorganism izolat dintr-o mină de cărbuni din Japonia [27]. Apariția grupului de antibiotice glicopeptidice, conținând sulf și în stare brută, se găsește parțial legată de cupru sub formă de chelat. Un număr foarte mare de lucrări efectuate în Japonia, dirijate de M. Umezawa, descoperitorul antibioticului, urmăresc lămurirea structurii chimice a noului produs, pentru care interesul științific și practic crește cu atât mai mult, cu cât se cunoaște activitatea sa antitumorală eficientă, alături de proprietățile antibacteriene și antifungice [28]. Prin cercetări cromatografice s-a dovedit că bleomicina brută este un amestec de mai mulți componenți, care s-au împărțit în două grupe. Astfel, grupa A este constituită din șapte componente: A₁, A₂, A₃, A₄, A₅, A₆, A'₂ iar grupa B din șase: B₁, B₂, B₃, B₄, B₅ și B₆, care nu dau reacția ninhidrinei, în timp ce A₄—A₆ reacționează pozitiv. A₁—A₆ nu dau reacția Sakaguchi — cu hipoclorit de sodiu și α-naftol-, iar B₁—B₆ satisfac această reacție. Singură A'₂ este pozitivă la ambele reacții.

După cum s-a menționat, bleomicina brută conține cupru în mici cantități sub formă de chelați. Pentru uzul clinic se întrebuințează un produs denumit *bleocină*, o bleomicină din care metalul este eliminat și asupra căreia s-au efectuat majoritatea cercetărilor analitice fizico-chimice și încercările clinice.

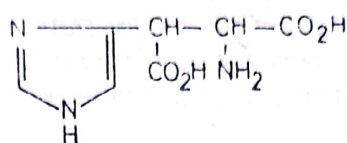
Componentul cel mai important al amestecului este A₂, care se găsește într-o proporție de cel puțin 50%; B₄ nu se găsește mai mult de 3%, iar componenții grupului B sînt prezenți în jur de 35%.

Bleomicina A₂ conține C, H, O, N, și S, are o greutate moleculară de aproximativ 1400. Prin hidroliză acidă se descompune în aminoacizi, amine și glucide. Faptul că patru din cei șase aminoacizi obținuți sînt noi, sugerează caracterul particular al acestei peptide.

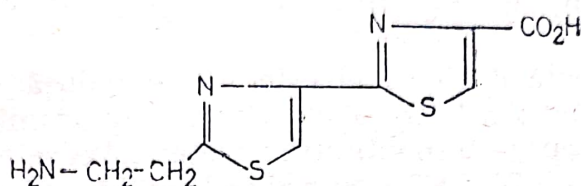
Bleomicina este o pulvere albă sau gălbuie, ușor solubilă în apă și metanol, puțin solubilă în alcool etilic, practic insolubilă în acetona, acetat de etil și eter. Structura sa n-a fost încă stabilită, dar se consideră a fi complexă: prin cromatografie pe hîrtie s-au pus în evidență un număr de 13 componente peptidice.

Formula definitivă a bleomicinelor nu este lămurită, dar cunoștințele acumulate se pot concentra în formula generală, provizorie

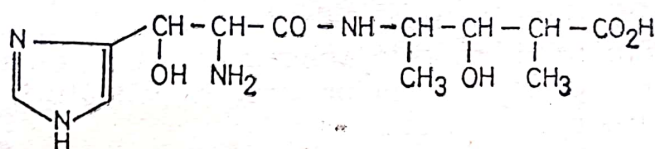
5. β -Carboxihistidina, $C_7H_9O_3N_4$



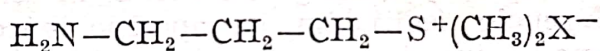
6. Acid 2'-(aminoetil)-2,4'-bitiazolil-4-carboxilic, $C_9H_9O_2N_3S_2$



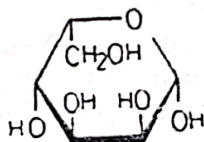
7. Acid N [α -amino- β -hidroxi(4-imidazolil)-propionil]-2,4-dimetil-3-hidroxi-4-aminobutiric, $C_{12}H_{20}O_5N_4$



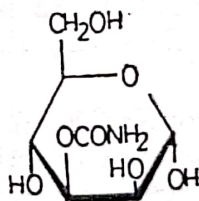
8. Halogenură de 3-aminopropil dimetilsulfoni, $C_5H_{14}NS.X$,



9. L-Guloză, $C_6H_{12}O_6$



10. 3-o-Carbamoil-D-manoza, $C_6H_{13}O_7N$



Bleocina, denumirea produsului comercial sau clorhidratul complexului de bleomicină, debarasat de ionii de cupru, este foarte stabilă atât ca atare, cât și în soluție; astfel, se poate menține la temperatura camerei, între 1—35°, timp de doi ani fără a-și pierde activitatea, iar soluția în ser fiziologic se poate conserva între 15—25°, timp de un an.

S-a dovedit, prin cercetări clinice, că acest antibiotic acționează în mod favorabil în cancerul pulmonar, esofagian, al colului uterin. De

asemenea, s-au obținut rezultate bune în cazuri de diferite sarcoame și limfoame maligne. S-au constatat efecte remarcabile cu doze mici de antibiotic în cazuri benigne cum ar fi papilomatoza pielii, capului sau a gâtului. În stările precanceroase de leucoplazie, verucoză și condiloame acuminatate (Condyloma acuminata), de asemenea s-au constatat ameliorări accentuate și vindecări.

Indicațiile acestui antibiotic sînt pentru cancerul capului și al gâtului; cancer al maxilarului superior, al limbii, al buzei, al faringelui, laringelui, și al cavității bucale, cît și pentru cancerul pielii și al organelor genitale.

Toxicitatea acută a bleocinei este foarte redusă, iar toxicitatea cronică variază cu doza; astfel, șobolanii care au primit zilnic o doză de 0,15—0,3 mg/kg corp, s-au menținut în viață; cei care au primit 2,4 mg/kg corp, au murit între a 70-a și a 120-a zi de la administrarea intraperitoneală.

Însă în decursul observațiilor făcute în clinică, cu ocazia diferitelor tratamente, s-au constatat tulburări serioase ale aparatului respirator, cum ar fi simptome de pneumonie, foarte periculoase mai ales la oamenii vîrstnici, sîngerări, datorită necrozelor apărute în tumoarea canceroasă, tulburări ale pielii mîinilor, prin sclerozarea și pigmentarea ei, căderea părului, îngroșarea pereților venelor, grețuri, vărsături, ridicarea temperaturii corpului peste normal etc.

Cu toate aceste manifestări toxice, uneori severe, bleocina are totuși unele avantaje față de alți produși antitumorali, în sensul că antibioticul produce tulburări renale neglijabile, iar apariția leucopeniei și trombocitopeniei, fenomene nocive și aproape obligatorii la majoritatea agenților anticanceroși, este extrem de rară, ceea ce conferă terapiei cu bleocină un avantaj bine apreciat în practică.

Bleomicina A_2 , inhibă sinteza ADN-ului interferînd cu încorporarea timidinei în ADN, iar în legătură cu aceasta, se mai poate completa că în prezența compușilor cu grupări tiol libere — glutatation, cisteină — sau a apei oxigenate, bleomicina determină sciziunea uneia din catenele ADN-ului, avînd drept rezultat inhibiția încorporării timidinei în ADN și deci întreruperea diviziunii mitotice celulare. Cît privește inhibiția sintezei proteinelor, ea este realizată la nivelul sistemului ribozomal de întregul complex de bleomicină și nu de un compus unitar cum este bleomicina A_2 sau A_5 .

Studii mai recente [30] confirmă faptul, deja semnalat anterior, că bleomicina nu determină suprimarea funcționalității măduvei osoase, toxicitatea locală fiind neglijabilă, ceea ce facilitează administrarea repetată. Medicamentul are efecte clinice destul de diferite de ale majorității agenților anticanceroși. Astfel, alterarea neoplasmelor după administrarea de bleomicină nu este așa de drastică, ca după terapia cu agenți alchilanți, deoarece efectele produse de antibiotic sînt progresive, după un timp inițial de latență. Dealtfel, răspunsurile clinice sînt excelente cînd se administrează o serie de injecții pe o perioadă mai lungă.

Studiile clinice, efectuate în Europa și în America, au confirmat numeroasele cercetări japoneze consacrate eficacității acestui medicament.

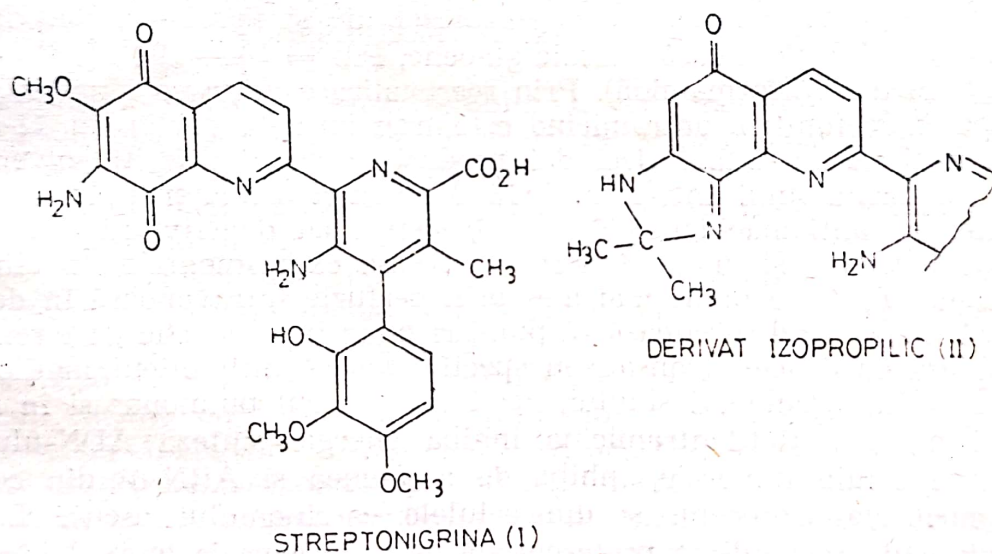
SUBS

Astf
fapt
med
aces
imufiliz
pun5, 1
nil)
my
(de
de
coo
sa
s-a
foa
înnoa
ace
tic
fiin
dedet
sup
fun
con
un

Astfel, pe lângă lipsa aproape totală de modificări a formulei sanguine, fapt foarte apreciat în clinică, recent s-a mai dovedit incapacitatea acestui medicament de a afecta experimental răspunsurile anticorpilor la șoarece, acest fapt important s-a verificat și pe om, confirmând proprietățile neimunosupresive ale bleomicinei [31].

Bleomicina constituie produsul comercial sub formă de pulvere liofilizată, conținând, pe fiecare fiolă, cantitatea de sare clorhidrică corespunzând la 10 mg de complex de bleomicină.

2.9.4.2.7. *Streptonigrina (I)*, *Bruneomicina*, acid 5-amino-6-(7-amino-5, 8-dihidro-6-metoxi-5, 8-dioxo-2-chinolil)-4-(2-hidroxi-3, 4-dimetoxifenil)-3-metilpicolinic, $C_{25}H_{22}O_8N_4$, este un antibiotic izolat din *Streptomyces floccuus* [32], derivat naftochinonic [33], cristalizat, P.t. = 275° (desc.), acid slab, solubil în dioxan, piridină, dimetilformamidă, în soluție de carbonat acid de sodiu, în care se descompune, puțin solubil în apă, alcoolii inferiori, acetat de etil, cloroform. S-a scos în evidență acțiunea sa antitumorală experimentată în diverse forme de cancer, iar în clinică s-a întrebuițat pentru combaterea bolii lui Hodgkin, a diferitelor limfoame și a tulburărilor hematologice maligne, cu unele rezultate bune în leucemia limfatică cronică și în unele tumori solide, cum ar fi carci-

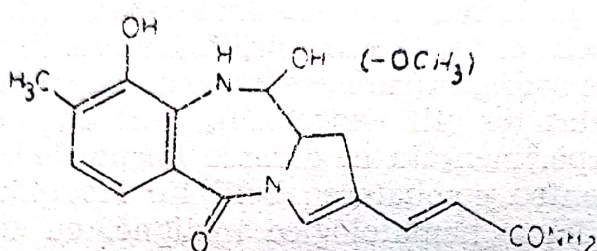


noamele pieptului, plămînilor, capului, gîtului, pancreasului etc. Cu toate aceste rezultate favorabile, succesele obținute au fost limitate. Antibioticul este mai bine tolerat pe cale orală decît parenteral, doza orală fiind de 0,2—0,4 mg/zi, iar pe cale intravenoasă 5—7 $\mu\text{g/kg}$, pe o perioadă de șase zile.

În afară de reacțiile secundare obișnuite, administrarea antibioticului determină confuzii mintale, reacții alergice, însă toxicitatea cea mai supărătoare constă într-o severă, întîrziată și prelungită depresiune a funcționalității normale a măduvii osoase. Mai multe studii atestă și confirmă că esterul metilic al streptonigrinei este mai puțin toxic, avînd un indice terapeutic mai favorabil decît antibioticul însuși.

În legătură cu spectrul antitumoral destul de larg al antibioticului, un rol important îl are fracțiunea aminochinonă din molecula streptonigrinei, dealtfel prezentă în moleculele actinomicinei D și a mitomicinei C. Importanța fracțiunii aminochinonă în streptonigrină reiese și din faptul că derivatul izopropilic (II) foarte apropiat de antibiotic ca structură, este lipsit de activitate antitumorală.

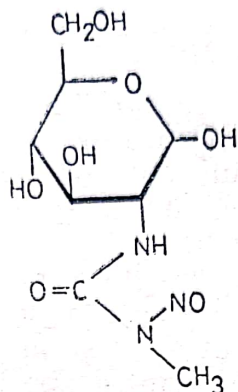
2.9.4.2.8. *Antramicina*, 5, 10, 11, 11a, tetrahidro-2,9-dihidroxi-8-metil-5-ozo-1 H-piril-(2,1-C) (1,4)-benzdiazepin-2-acrilamida, $C_{16}H_{17}O_4N_3$, antibiotic izolat în urma fermentației microorganismului *Streptomyces refuineus* var. *thermotolerans* [34]. Structura antibioticului este caracteristică



prin prezența unui heterociclu benzdiazepinic și printr-un lanț lateral, acrilamidic [35]. Formează cristale galbene, P.t. = 188—194°, $[\alpha]_D^{25} +930^\circ$ (c = 1, în dimetilformamidă). Prin recristalizare dintr-un amestec metanol-apă și acetonitril, antramicina este transformată parțial în 11-antramycin-metileter, existînd deci doi produși, care, în diferiți solvenți, se pot transforma unul într-altul [34]. Metilantramycineterul, în afară de acțiunea sa antiamaebiană [36], este înzestrat cu o activitate accentuată față de leucemie și unele tumori canceroase experimentale. În clinică a dat unele rezultate bune, mai ales prin perfuzie intravenoasă în doze de peste 1 mg/zi, cînd se citează răspunsuri bune în proporție de circa 66%, la bolnavi cu cancer avansat, cu specificația că antibioticul metilat este mai activ în carcinomul sînului, decît în cancerul pulmonar și în mielomul malign. Metilantramicina inhibă energic sinteza ADN-ului din diversele celule tumorale, inhibă de asemenea și ARN-ul din celulele leucemice ale șoarecelui și din celulele carcinomului ascitic Ehrlich. Antibioticul are tendința preferențială de a se lega de helixul bicatenar al ADN-ului împiedicînd astfel participarea ca „templat” în biosinteza ADN-ului [37]. Complexul ADN-metilantramicină este atît de stabil încît nu poate fi descompus prin mijloacele comune fizico-chimice, acestui complex atribuindu-se activitatea, in vitro și in vivo, a antramicinei.

2.9.4.2.9. *Streptozotocina*, 2-desoxi-2-(3-metil-3-nitrozoureido)-D-glucopiranoza, este un antibiotic produs al fermentației microorganismului *Streptomyces achromogenes*, izolat sub formă de cristale, P.t. = 115° (desc.), de culoare galben pal, $C_8H_{15}O_7N_3$, [38], [39], a cărui sinteză a fost realizată [40]. Din punct de vedere chimic, streptozotocina este un derivat de N-metilnitrozouree al glucozaminei și constituie primul produs cunoscut ca nitrozouree naturală, integrîndu-se în clasa acestui fel de substanțe,

foarte active în combaterea cancerului, în cadrul cărora a și fost menționată. Acest antibiotic are un spectru antibacterian destul de larg protejind șoarecele infectat cu germeni grampozitivi și gramnegativi,



fiind în același timp posesorul unei activități antitumorale certe față de diferite forme de cancer, ca tumori solide sau în leucemie.

Prezintă particularitatea de a avea o rotație optică cuprinsă între limite foarte largi, $\alpha_D^{28} +15$ la -68° , ceea ce se explică prin existența izomerilor α și β , datorăți grupării hidroxil nesubstituită de la atomul de carbon din poziția 1.

Streptozotocina este foarte solubilă în apă, mai puțin în alcooli și relativ insolubilă în solvenții puțin polari. Pe lângă proprietățile biologice schițate mai sus, această substanță este un puternic agent diabetogen provocând animalelor de experiență o hiperglicemie într-un stadiu inițial, urmată de hipoglicemie; această reacție biologică se datorește distrugerii insulelor lui Langerhans, rezultatul fiind o rezistență permanentă a stării diabetice la tolbutamidă. Alături de hipoglicemie se semnalează și fenomene severe de toxicitate renală.

2.9.4.2.10. *Olivomicina (DCI)*, antibiotic obținut din *Streptomyces olivoreticuli* var. *olivomycini*, sub formă de pulvere galben-verzuie, solubilă în apă și ser fiziologic. Antibioticul are acțiune citostatică, fără efect depresiv asupra hematopoiezei, putând fi administrat în polichimioterapie. Este indicat în combaterea anumitor tumori maligne: tumori testiculare, carcinoame embrionare, teratoblastoame; de asemenea, în jugularea apariției și tratamentului metastazelor pulmonare, limfatice, ale organelor din cavitatea abdominală, ca și în tratamentul limfoepitelioamelor, reticulosarcomamelor, citoblastoamelor, melanoamelor.

Olivomicina se administrează pe cale intravenoasă în doze de 0,25 mg/zi/kg și, în general, se recomandă o administrare progresivă: 5 mg la prima injecție, apoi 10 mg și, dacă antibioticul este bine suportat, se ridică doza la 15 mg. Injecția se face lent, timp de 2—3 minute, sau prin perfuzie și la interval de 48 ore, un tratament de 10—20 injecții cerind 150—300 mg olivomicină. La copii se administrează 0,1 mg/kg, doză care se poate majora la 0,2—0,25 mg/kg.

Ca efecte secundare se notează, mai ales când se depășește doza prescrisă, grețuri, vărsături, febră.

Olivomicina se recomandă a fi aplicată și local sub formă de unguent (0,5 mg—3 mg/1 g) în cazuri de tumori carcinomatoase ulcerose și de metastaze ce nu pot fi tratate în alt mod.

Se prezintă sub formă de pulvere injectabilă în flacoane a 0,005 g și 0,02 g U.I. de sare de sodiu a olivomicinei.

2.9.4.3. Hormoni.

2.9.4.3.1. *Hormoni steroizi sexuali.* Terapia hormonală în tratamentul cancerului își găsește o largă aplicare mai ales în urma remisiunilor obținute în cazuri de leucemie acută datorită hormonoterapiei cortizonice și, în special, în cazuri de cancer al sîinului și al prostatei, în urma tratamentului cu hormoni steroizi sexuali.

Într-adevăr, după izolarea în stare pură a hormonilor sexuali de natură steroidă, terapia anticanceroasă a beneficiat din plin de proprietățile fiziologice ale unora dintre ei și ai câtorva derivați de sinteză.

Încet, încet și-a făcut loc, printre specialiști, ideea conform căreia cazurile inoperabile de cancer mamar ar putea fi cauzate de unele deficiențe ale sistemului hormonal al pacientelor.

Între timp sînt descoperiți hormoni sexuali steroizi, estrona (1929), estriolul (1930), androsterona (1931), progesterona (1934), estradiolul și testosterona (1935). Deficiențele hormonale semnalate puteau fi rezolvate prin eliminarea producției hormonale pe cale chirurgicală sau iradiere, sau prin administrare de hormoni sau de derivați.

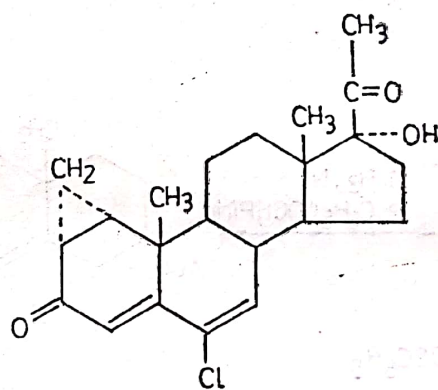
Pînă la apariția hormonilor sexuali puri, mastectomia era, în unele cazuri, urmată de ovariectomie, realizată cîteodată și în scop profilactic, cunoscîndu-se legătura strînsă existentă între glandele mamare și ovare. Era singurul tratament eficient în cancerul mamar al femeilor în premenopauză sau al celor în menopauză, acestea păstrînd încă funcții ovariene reduse [41].

În scopul de a întrerupe orice aport de hormoni estrogeni endogeni, s-a procedat ulterior și la extirparea glandelor suprarenale după ovariectomie [42], cu rezultate semnificative.

Hipofizectomia a fost considerată de unii specialiști [43], ca fiind superioară suprarenalectomiei, urmată sau nu de ovariectomie, în cazuri de cancer mamar metastazic, avînd drept rezultat unele remisiuni într-un procentaj bun. În felul acesta era exclusă orice influență a glandei hipofize asupra glandelor sexuale și suprarenale, de fapt se realiza și îndepărtarea hormonilor care acționează direct asupra glandelor mamare, cum este luteotropina (L.T.H.) sau prolactina, principiul activ de natură proteică al lobului antehipofizar, cu rol principal în secreția glandelor mamare, a laptelui.

După obținerea testosteronei și a esterului său propionic în stare pură, aplicarea acestor hormoni în tratamentul cancerului mamar a dus la rezultate bune. Însă datorită efectelor fiziologice contrare estrogenilor precum și existenței unor date referitoare la acțiunea favorabilă a acestora din urmă, s-a studiat și acțiunea hormonilor estrogeni asupra cancerului mamar. Experiențele au fost efectuate pentru prima oară cu un produs de semisinteză, etinilestradiolul, și cu unul de sinteză, dietilstilbestrolul, obținîndu-se rezultate promițătoare confirmate clinic.

Ca și în cazul cancerului mamar, cancerul de prostată, cu un procent destul de mare printre bărbați, a fost tratat inițial prin castrare și administrare de estrogeni, în scopul de a compensa acțiunea androgenă stimulantă a secreției prostatice. Cel mai des întrebuințat și cel mai recomandabil dintre estrogenii administrați singuri sau în tratament combinat cu orchiectomia, a fost dietilstilbestrolul [44]; se mai întrebuințează în același scop tri-p-anisilcloretilena (TACE), fosfatul de dietilstilbestrol etc. În special, acțiunea favorabilă a dietilstilbestrolului și a derivaților săi se explică prin localizarea lor în țesutul prostatei prin acțiunea fosfatazei prostatice [45]. Oricât de paradoxal pare, mai ales având în vedere suprimarea afluenței hormonilor androgeni prin castrare, s-au obținut unele rezultate bune în combaterea cancerului de prostată prin administrare de testosteronă. Se mai întrebuințează și alte substanțe ca, acetatul de ciproteronă, sau acetat de 6-clor-17-hidroxi-1 α , 2 α -pregna-4, 6-dien-3,20 diona, cel mai puternic produs antiandrogen fără acțiune feminizantă.



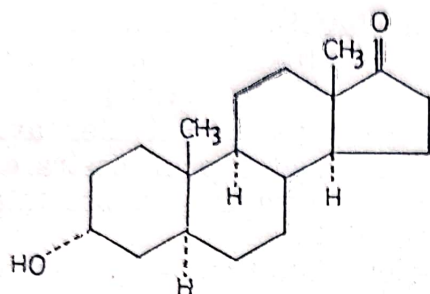
CIPROTERONA

Fiind vorba aici în principal de acțiunea lor antitumorală, s-a considerat că numeroasele metode de sinteză totală, de semisinteză, variante și ameliorări ale preparării hormonilor steroizi nu pot figura în amănunt în prezentarea de față. În consecință s-a limitat expunerea preparării acestora la numai câteva metode de sinteză ale hormonilor clasici, în general a produșilor cap de serie. O expunere mai amplă, mai amănunțită a preparării lor își are locul într-un manual special atribuit acestei importante clase de substanțe.

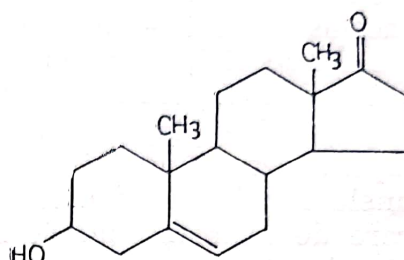
2.9.4.3.1.1. Hormoni androgeni. Primul hormon androgen aplicat în practica medicală, în combaterea cancerului mamar, a fost testosterona sub formă de acetat sau propionat.

2.9.4.3.1.1.1. Testosterona, 17- β -hidroxiandrost-4-en-ona, $C_{19}H_{28}O_2$, cristale, P.t. = 155° [α]_D²⁴ + 109° (c = 4, alcool). A fost izolată pentru prima dată în stare pură din testiculele de taur tânăr [46], circa 10 mg din 100 kg de material. În același an, 1935, a fost preparată și prin sinteză în mai multe laboratoare din lume.

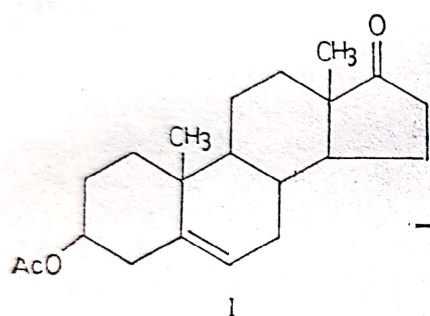
Primul hormon androgen izolat din urina de bărbat a fost androsterona [47a], iar în prima sa comunicare, din 1931, A. Butenandt menționează că din 15.000 l de urină s-au izolat 15 mg de hormon. Tot din urină, același savant [47b], a obținut o hidroxicetonă, androstenolona, hormon cu o slabă acțiune androgenă, dar foarte important atît din punct



ANDROSTERONA

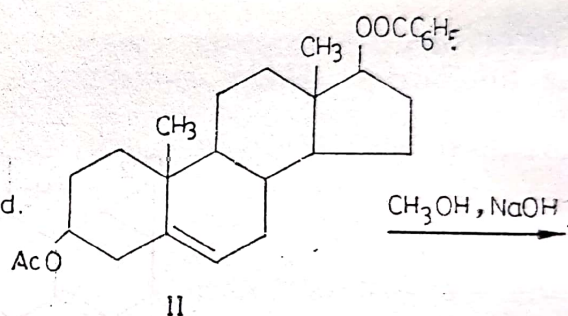


ANDROSTENOLONA



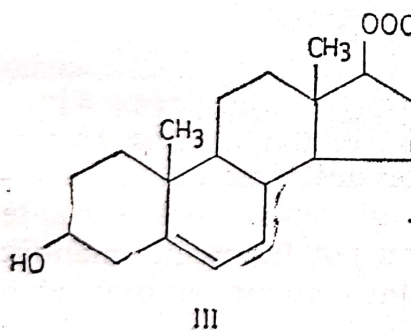
I

1. H_2, Ni
2. $C_6H_5COCl, Pirid.$



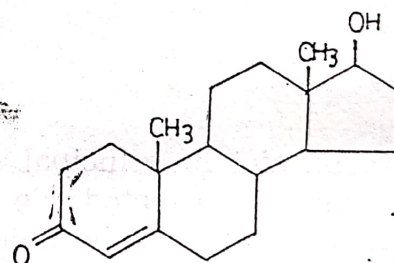
II

$CH_3OH, NaOH$

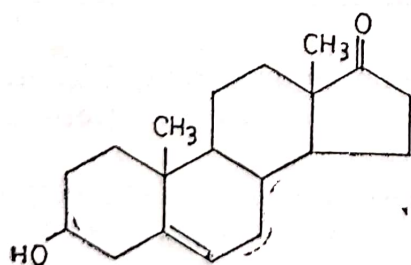


III

1. Br_2, CrO_3
2. NaI
3. Alc. KOH

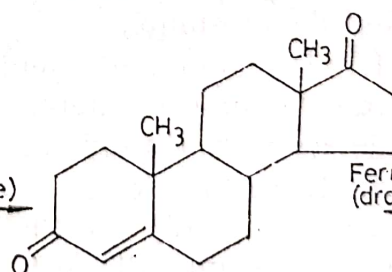


TESTOSTERONA



ANDROSTENOLONA

Oxidare (drojdie)



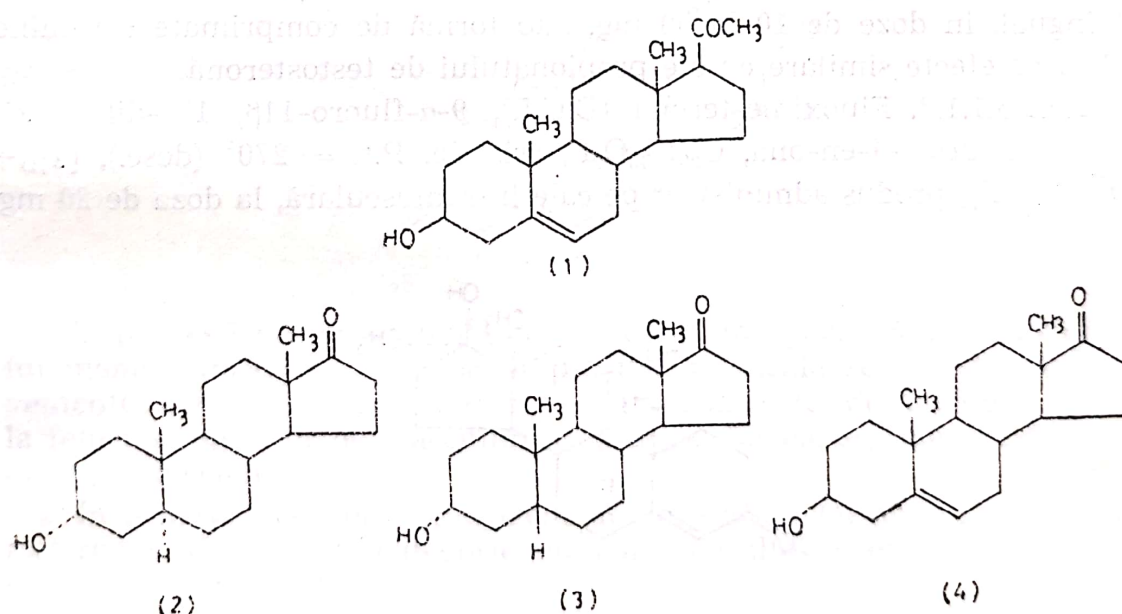
ANDROSTENDIONA

Fermentatie (drojdie)

de vedere teoretic, pentru că s-au putut determina relațiile strânse existente cu androsterona, dar și practic, prin faptul că a servit la efectuarea uneia dintre primele semisinteze ale testosteronei. Materia primă pentru această sinteză o constituie deci, androstenolona acetilată (I) care se reduce la androstendiol cu sodiu metilic în mediu de propanol, apoi se diacetilează în 3 și 17. Diesterul, printr-o hidroliză parțială, se transformă în derivatul 17-monoacetilat. O modificare a procedurii prevede reducerea acetilandrostenolonei la gruparea carbonil, urmată de benzoilare și obținerea 3-acetil-17-benzoilderivatului (II), intermediar care se saponifică parțial la 17-benzoilandrostandiol (III). Acesta se transformă în 5,6-dibromura respectivă, iar la debromurare, cu iodură de potasiu, dubla legătură se mută în pozițiile 4—5 și, prin oxidare cu acid cronic, trece în benzoil-testosteronă, care prin saponificare formează testosterona.

Este interesant a se menționa prepararea testosteronei pe cale biologică, în două faze: se oxidează androstenolona, în atmosferă de oxigen, în prezența drojdiei, timp de două zile într-un mediu tamponat. Androstendiona separată este supusă fermentației cu drojdie în mediu glucozat care o transformă în testosteronă [49].

S-au întreprins studii asupra biosintezei testosteronei plecând de la progesterona marcată cu ^{14}C la C-4 și pe alt lot de hormon, la C-21, incubând ambele produse cu țesut testicular de șobolan hipofizectomizat sau imatur, în prezență de gonadotropina cronică, ca stimulent al activității gonadelor. În aceste condiții, biosinteza testosteronei a fost reușită



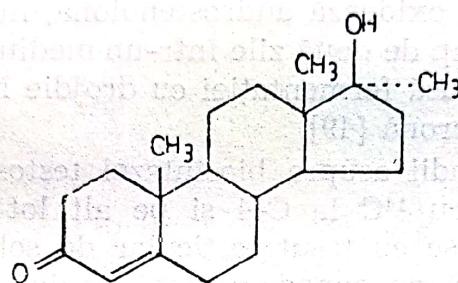
[5], considerându-se pregnenolona (1) ca precursor al progesteronei. În ceea ce privește metabolismul testosteronei se consideră că la bărbații și femeile în stare normală, metaboliții principali de natură 17-cetosteroidă,

găsiți în urină sint androsterona (2), 5 β -androsterona (3) și androsteno-lona (4).

Testosterona se întrebuintează în combaterea stărilor de ineficiență sexuală, în hipertrofia și carcinomul de prostată. Este de circa zece ori mai activă decât androsterona și se întrebuintează curent sub formă de esteri, acetic dar mai ales propionic, derivați mai activi decât testosterona însăși.

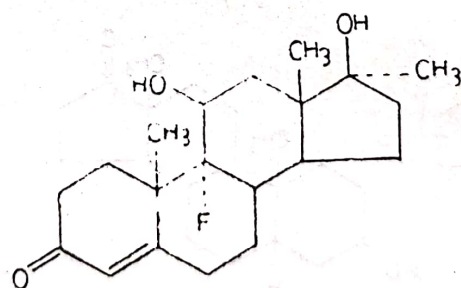
Se condiționează, sub formă de soluție apoasă, în fiole conținând 5, 10 și 25 mg de propionat de testosteronă, administrându-se, pe cale intra-musculară, în doze săptămânale de la 150 la 300 mg pentru un adult.

2.9.4.3.1.1.2. Metiltestosterona (D.C.I.), Mesterona, 17-metiltestosterona, 17- β -hidroxi-17- α -metilandro-4-en-3-ona, $C_{20}H_{30}O_2$, cristale, P.t.=161—



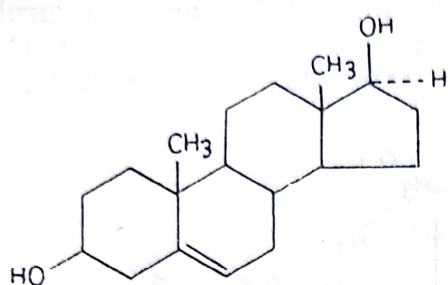
166°, $[\alpha]_D^{25} +69^\circ$ la $+75^\circ$ (100 mg în 10 ml dioxan). Se administrează sublingual, în doze de 10 la 50 mg, sub formă de comprimate conținând 0,01 g, cu efecte similare cu ale propionatului de testosteronă.

2.9.4.3.1.1.3. Fluoximesterona (D.C.I.), 9- α -fluoro-11 β , 17 β -dihidroxi-17 α -metilandro-4-en-ona, $C_{20}H_{30}O_2F$, cristale, P.t. = 270° (desc.), $[\alpha]_D +109^\circ$ (etanol), produs administrat pe cale intramusculară, la doza de 20 mg,

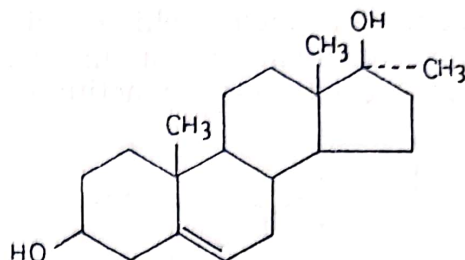


sau sub formă de comprimate a 5 mg, în doză de 20 mg/zi. Acest produs are o activitate androgenă și anabolizantă superioară testosteronei, de aceeași intensitate cu a propionatului de testosteronă, avînd avantajul că se poate administra oral.

2.9.4.3.1.1.4. Androstendiolul, androst-5-en-3 β , 17 β -diol, $C_{19}H_{30}O_2$, cristale, P.t.=184°, $[\alpha]_D^{18} - 55^\circ,5$ (c = 0,4 în isopropanol) se prescrie în in-



ANDROSTENDIOL

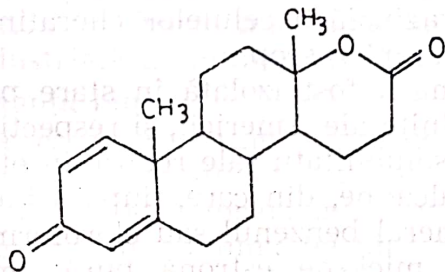


METILANDROSTERIOL

jecții, în doze de 25 și 50 mg.

2.9.4.3.1.1.5. Metandriol (D.C.I) metilandrosteriol, 17 α -metilandroster-5-en-3 β , 17 β -diol, $C_{20}H_{32}O_2$, cristale, P.t.=205,5–206,5°, $[\alpha]_D^{20} - 73^\circ$, $[\alpha]_D^{21} - 59^\circ$ (c = 0,984 alcool), se administrează sublingual, în doze de 50–100 mg în douăzeci și patru de ore sub formă de comprimate. Este un agent anabolizant, nevirilizant.

2.9.4.3.1.1.6. Testolactona (D.C.I), Δ^1 -testolactona, 17 α -oxo-D-homoandrost-4-en-3-ona, $C_{19}H_{24}O_3$, cristale, P.t.=218–219°, $[\alpha]_D^{28} - 45^\circ, 6$ (c = 1,24 $CHCl_3$).



Toți acești hormoni androgeni au o acțiune pozitivă asupra cancerului mamar, însă aplicarea lor în practica medicală se lovește de inconveniente, care uneori pot fi foarte grave, cum este, de exemplu, apariția la femei a semnelor de masculinizare; de asemenea, se remarcă fenomene de hipercalcemie.

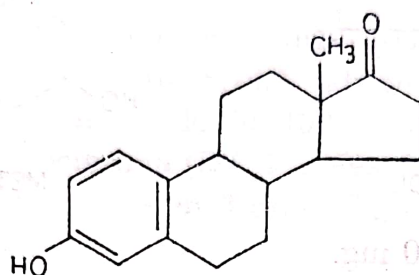
În general, hormonii androgeni de sinteză au efect de masculinizare mai redus; din această categorie fac parte metiltestosterona, fluoximesterona și metandriolul.

Testolactona nu posedă aceste efecte masculinizante, chiar în doze mari, decât în proporție redusă, acțiunea sa anticanceroasă fiind de același ordin ca și a testosteronei.

2.9.4.3.1.2. Hormoni estrogeni. Au o întrebuințare destul de largă pentru combaterea cancerului de prostată și chiar a cancerului mamar.

Cele mai curente medicamente întrebuintate sînt estrogenii de semi-sinteză, iar reprezentantul estrogenilor naturali este estradiolul.

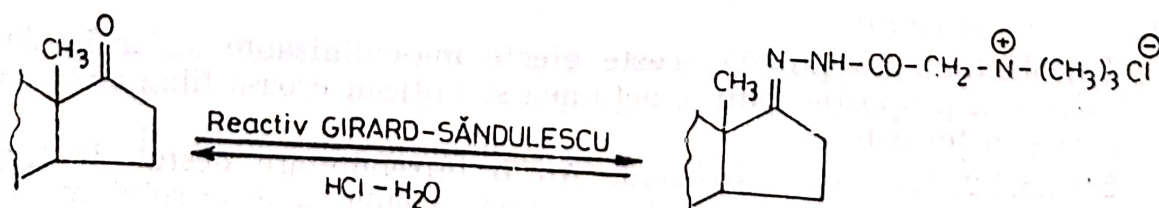
Primul hormon estrogen izolat în stare pură a fost estrona $C_{18}H_{22}O_2$, prezentă în unele lichide fiziologice — lichidul folicular al ovarelor, în placenta mamiferelor, în sînge — din care s-a preparat un important număr de extracte cu acţiune estrogenă accentuată. Dar cantitatea cea



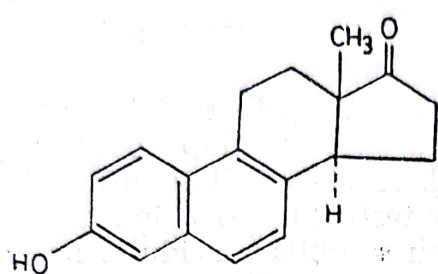
ESTRONA

mai mare de produs estrogen s-a găsit în urina femeilor gravide [51], materia primă cea mai accesibilă pentru separarea fracţiunilor bogate în produşi estrogeni. Controlul riguros al prezenţei şi eventual al concentraţiei hormonilor estrogeni în materialele indicate mai sus, a fost posibil graţie testului de mare valoare analitică a lui Allen şi Doisy [52], care se bazează pe modificările celulare ale mucoasei vaginale a şobolancelor şi şoricioaicelor castrate, produse sub influenţa hormonilor estrogeni, prin formarea în secreţia vaginală a celulelor cheratinizate, uşor şi rapid de recunoscut pe frotiuri la microscop.

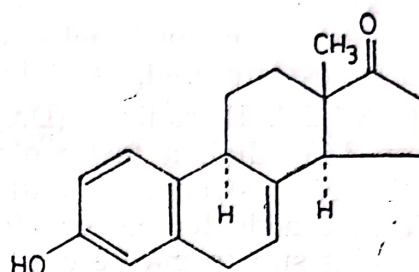
2.9.4.3.1.2.1. Estrona a fost izolată în stare pură, după tehnicile lui Doisy [53] în Statele Unite ale Americii, şi respectiv, a lui Butenandt [54], în Germania, datorită solubilităţii sale reduse în eter de petrol, a solubilităţii sale în lichidele alcaline, din care, după acidulare, se extrage cu un solvent potrivit, în general benzenul sau cloroformul. Prin aceste metode s-au obţinut cantităţi mici de estronă pură, imposibil de a fi valorificate industrial. Primii care prepară industrial estrona sînt Girard şi Săndulescu [55], care, bazaţi pe prezenţa funcţiei cetonă extrag estrona sub formă de hidrazonă, cu clorura de trimetilamoniu acethidrazidă, $(CH_3)_3N^+-CH_2-CONHNH_2Cl^-$ sau reactiv T, dintr-un hidrolizat de urină concentrată pînă la densitatea de sirop. Hidrazona, fiind solubilă în apă, se debarasează de substanţele solubile în solvenţii organici, iar soluţia apoasă a hidrazonei, se hidrolizează foarte uşor prin acidulare cu acid



clorhidric și ușoară încălzire. Urmează extragerea estronei cu un solvent nemiscibil cu apa. În operațiunea precedentă s-au mai obținut doi produși, care întovărășesc estrona, equilina, $C_{18}H_{20}O_2$, și equilenina, $C_{18}H_{18}O_2$ [56],



EQUILENINA



EQUILINA

ultima fiind un derivat naftalenic. Dealtfel, prin degradarea eterului metilic al 17-metil carbinolului, ambele substanțe conduc la 7-metoxi-3,3'-dimetil-1,2-ciclopentenfenantrenul, ceea ce a permis stabilirea în moleculele celor doi sateliți ai estronei, a pozițiilor funcțiunilor hidroxil, carbonil și a radicalului metil [57]. Sinteza totală a estronei a fost realizată de Bachmann și colab. [56a], obținându-se un stereoizomer numit estrona A. Dificultățile mari întâlnite în sinteza totală a hormonilor estrogeni, în general, și a estronei, în special, numărul foarte mare de faze intermediare necesare, căutarea și crearea de drumuri și metode noi de sinteză, cum este de exemplu formarea ciclului D pentagonal al moleculei, precum și randamentele foarte mici obținute, toate acestea nu au permis valorificarea industrială a sintezei totale a acestor hormoni.

Estrona este o substanță bine cristalizată, P.t.=260°, $[\alpha]_D +160^\circ$ (clorform), de culoare albă, care rămâne neschimbată prin fuziune. Apariția unei culori roșii indică prezența equilinei sau equileninei; aceasta din urmă încălzită la aer la 250° se transformă într-o materie colorantă roșie, roșul de equilenină. Estrona este sublimabilă fără descompunere la 150—200°, sub un vid înaintat de 0,002 mm Hg. Este foarte puțin solubilă în apă (1 p la 500.000), ușor solubilă în alcool (1 p la 300) la fel în eter etilic, puțin solubilă în benzen (1 p la 1000), de asemenea, solubilă în acetona, clorform, sulfură de carbon, fiind extrem de solubilă în piridină, acetat de etil (1 p în 6,4), dioxan (1 p în 3,8) etc. Soluțiile alcoolice se alterează cu timpul, depunând o substanță ruginoasă brună, dar sînt stabile cînd sînt conservate la adăpost de aer și lumină.

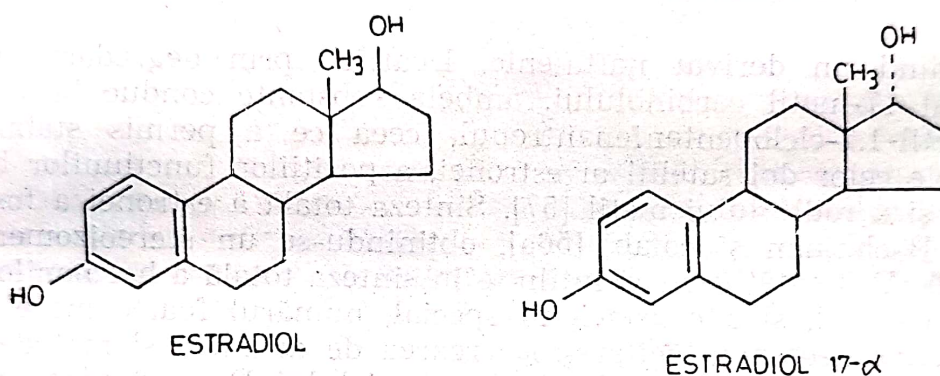
Estrona se condiționează în tablete de 0,05 mg și 0,1 mg, în drajeuri de 0,3 mg și 1 mg, în fiole uleioase de 0,5 mg și de 0,01 mg; în concentrația „forte” de 1 mg/ml, în soluții, a 0,1 mg/ml și în supozitoare a 0,1 mg; este recomandabilă administrarea per lingual a tabletelor, ca și a soluției. Injecțiile se fac intramuscular.

Studii de specialitate au arătat că activitatea ovarului se soldează cu producerea a doi hormoni principali: estradiolul și progesterona, ulti-

mul fiind un hormon progestativ, față de care estrona are o acțiune antagonistă.

Estradiolul este deci adevăratul hormon al ovarelor, iar estrona, estriolul sînt metaboliți activi ai estradiolului, forme eliminate prin urină. Se explică astfel de ce estrona, estriolul pentru hormonii estrogeni, androsterona, și ea metabolit al testosteronei, s-a izolat înaintea estradiolului și testosteronei, veritabilii hormoni inițiali.

2.9.4.3.1.2.2. Estradiol (D.C.I., D.R.), 17 β -Estradiol, estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, a fost izolat tîrziu, la șase ani după obținerea metabolitului său estrona, în anul 1935 [58]. A fost găsit în urina de iapă gravidă, în cea de femeie gravidă [59], în testiculele și urina de armăsar etc., și izolat sub formă de combinație greu solubilă a acidului naftoic, ca dinaftoat de estradiol [58]. Se mai poate obține prin reducerea estronei



cu sodiu metallic și alcool [60], cu hidrură de aluminiu; reducerea cu Ni Raney formează un amestec din cei doi anomeri, în care derivatul 17 α se găsește în proporție de circa 10—20% [61].

Importanța deosebită pe care o prezintă estradiolul, a obligat pe specialiștii să caute căi noi de sinteză, iar sinteza totală reușită de Inhoffen [56a] a dat randamente atât de mici încît valorificarea ei industrială nu a fost posibilă, după cum s-a menționat anterior în cazul estronei.

Estradiolul, $C_{18}H_{24}O_2$, este o substanță albă cristalizată în prisme, P.t.=178°, $[\alpha]_D^{24} +79^\circ$ (alcool), $[\alpha]_D^{25} +76$ la $+83^\circ$ (1%, dioxan), aproape insolubilă în apă, ușor în alcool, solubilă în acetonă, dioxan. Este de cinci ori mai activă decît estrona. S-au preparat un număr important de esteri: 3-benzoic, 3-acetic, 17-acetic, 3-17-diacetic, 3-propionic, 17-propionic, 3 și 17-dipropionic etc., dintre care cel mai curent întrebuințat sînt 17-propionatul de estradiol (Acrofolina), 3 și 17-propionatul (Proginon D.P.), 3-benzoatul (Proginon B).

Estradiolul precipită cu digitonina, proprietate care permite izolarea sa fără dificultate din amestecurile în care se află, în special cu 17 α -estradiolul, care nu precipită cu acest reactiv.

Se condiționează sub formă de tablete și soluții, care se administrează sublingual, pentru cazurile mai ușoare, sau în injecții subcuta-

nate. Pentru cazuri mai grave se administrează pe cale intramusculară, fie sub formă de dipropionat sau de monobenzoat de estradiol.

Benzoatul de estradiol, Oestradiolum benzoicum, Estradioli benzoas, 3-benzoil-17 β -hidroxi Δ 1,3,5-(10) estratrien, 3-benzoil, 17 β -hidroxi-estra, 1,3,5 (10) trien, C₂₅H₂₈O₃, produs oficializat în Farmacopeea Română ed. a IX-a. Se prezintă sub formă de pulvere cristalină albă, fără gust și miros, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool și eter, ușor solubilă în acetonă și cloroform, puțin în uleiuri vegetale, P.t. = 190—196°, $[\alpha]_D^{20} + 57$ la + 63° (c=1, dioxan).

Soluțiile alcoolice de estradiol se administrează sublingual și au o concentrație de 0,1 mg/ml, iar unguentele de 0,1 mg/g.

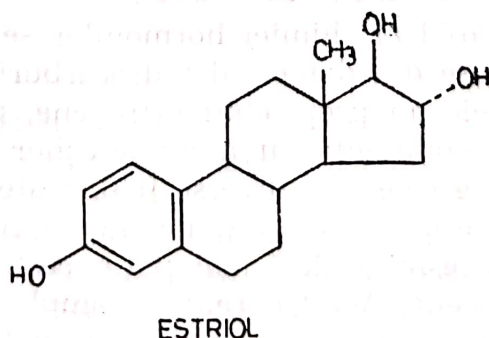
Tabletele sublinguale, preparate cu un excipient adecvat, să găsească în diferite concentrații, de 0,1 și 1 mg sau de 0,25 mg, de asemenea în drajeuri a 0,1 și 1 mg.

Pentru administrare intramusculară, estradiolul se condiționează sub formă de soluții uleioase, în fiole a 1 mg sau 5 mg sau în emulsie a 5 mg/ml. În vederea obținerii unei acțiuni prelungite se întrebuințează 17-fenilpropionatul de estradiol sau 3-benzoatul a 2,5 mg/1 ml în ulei, administrat la patru săptămâni interval. În același scop, de a obține un efect prelungit, în cazurile mai complicate de tulburări ale ciclului menstrual, după operație de castrare sau în cazuri de hipertrofie sau carcinom de prostată, s-a practicat și introducerea intradermică de cristale de estradiol, condiționate în fiole a 10 mg.

Industria de medicamente prin Fabrica Biofarm produce fiole de estradiol a 0,5 mg/ml și 2,5 mg/ml. De asemenea, estradiolul intră în compoziția produsului Estrotest: diundecilenat de estradiol, 6 mg, și fenilpropionat de testosteronă, 100 mg în fiole uleioase a 1 ml.

17 α -Estradiolul a fost izolat din urina iepelor gravide și se obține prin reducerea cu Ni Raney a estronei, odată cu derivatul 17 β . Are un punct de topire mult mai ridicat (223°) decât derivatul β , formează cristale albe, stabile la aer $[\alpha]_D^{25} + 53$ la + 56° (c=0,9 în dioxan), se dizolvă aproximativ în proporție de 1% în benzen la fierbere, greu solubile în eter, cloroform, insolubile în apă, și soluții acide diluate.

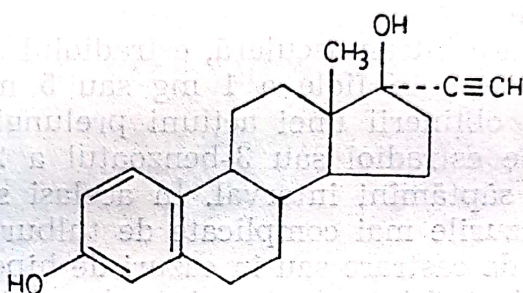
2.9.4.3.1.2.3. Epiestrol (D.C.I.), Estriol, C₁₈H₂₄O₃, 16- α -hidroxiestradiol, estra-1,3,5 (10)-trien-3,16 α , 17 β -triol, a fost izolat din urina de fe-



meie gravidă, ca o substanță albă, cristalizată, P.t. = 280° , $[\alpha]_D^{25} + 58^{\circ} \pm 5^{\circ}$ (0,04 g în 1 ml dioxan), practic insolubilă în apă, solubilă în alcool, dioxan, cloroform, eter, foarte solubilă în piridină, în hidroxizii alcalini ficși, solubilă în uleiurile vegetale. Prin distilare în vid, în prezența sulfatului acid de potasiu, se deshidratează trecând în estronă.

Estriolul este un estrogen mai puțin activ decât estradiolul și estro-na, dar mai activ pe cale orală. De aceea s-a condiționat mai ales în tablete a 0,01, 0,05 și 0,25 mg și în soluție și în picături cu 0,09 mg/ml. Mai rar s-a întrebuit suspensia de 1 mg/ml.

2.9.4.3.1.2.4. Etinilestradiol (D.C.I.), Novestrol, Progynon M, Progynon C, 17- α -etinil-1,3,5(10)-estratrien-3,17- β -diol, $C_{20}H_{24}O_2$, cristale, Pt.



141—146°; după fuziune și încălzire în continuare se obține o modificare stabilă de cristale cu P.t. 182° , $[\alpha]_D^{25} + 1^{\circ}$ la $+10^{\circ}$ (100 mg în 10 ml dioxan); cristale solubile în solvenții organici obișnuiți, în uleiuri și în soluții de hidroxizi alcalini.

Se prepară tratând estrona cu acetilură de potasiu în mediu de amoniac lichid [62]. Prin reducerea grupării etinil în grupare vinil se constată o descreștere accentuată a activității estrogenice, foarte puternică la etinilestradiol și de același ordin ca a estradiolului. Se condiționează în comprimate a 0,02 mg sau 0,5 mg.

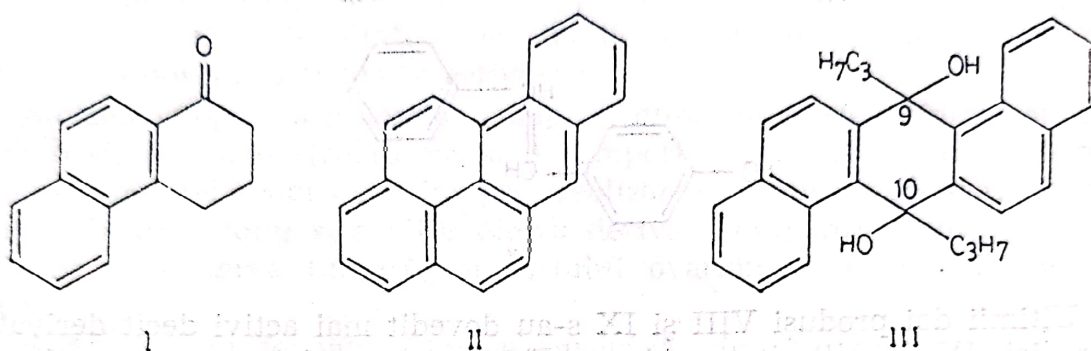
Se prescrie în doze, dependent de caz, de 10—50 μ g în climacteriu, 1—2 μ g în cancerul mamar, 20—50 μ g în lipofoliculinemie, asociat cu progesterona. Ca derivați se menționează acetatul, P.t. 152 — 153° , $[\alpha]_D^{20} + 3^{\circ}$ ($c = 1$, cloroform), benzoatul, P.t. 200 — 202° .

Progresul foarte rapid al chimiei hormonilor sexuali, pe de o parte, studiile foarte numeroase din domeniul hidrocarburilor policiclice cancerigene, dintre care unele au proprietăți estrogenice, pe de alta, frecvența acestor proprietăți, concomitentă cu a numeroșilor reprezentanți făcând parte din seriile chimice cele mai diverse [63], toate acestea au creat un curent în favoarea sintezei de compuși noi în dorința specialiștilor de a obține produse ușor accesibile, deci mai puțin costisitoare, înzestrate cu puternică acțiune estrogenă. Acest curent s-a amplificat odată cu cunoașterea precisă a structurii hormonilor sexuali de natură steroidă, în spe-

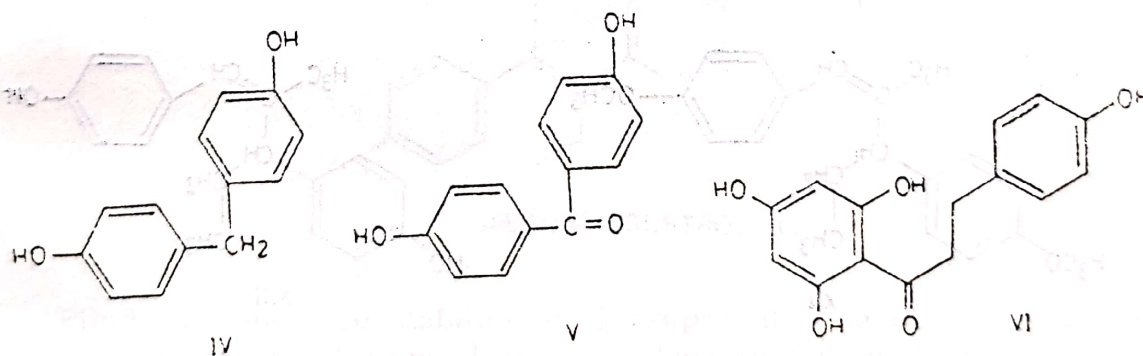
cial a estronei [64], a cărei structură se lămurise (Butenandt — 1932) și care a servit drept model sintezelor ulterioare.

Aceste date au sugerat specialiștilor [64] ideea de a sintetiza molecule policiclice, care să conțină grupările cetonă (I) și eventual fenol, similare estronei, ca structură.

Moleculele prin sinteză, le-am grupat în clasa citostaticelor naturale, în cadrul hormonilor estrogeni, deoarece sînt identice cu aceștia din urmă, prin acțiunea lor farmacodinamică.

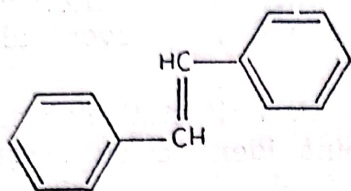


S-a descoperit însă că multe substanțe sînt estrogenice, unele chiar hidrocarburi, cum este 1,2-benzpirenul (II), cunoscut ca puternic agent cancerigen. De asemenea, 9,10-di-n-propil-9,10-dihidro-1,2,5,6-dibenzanthracen-9,10-dioliul (III) s-a constatat că este mai activ decît estrona. Studiile efectuate au arătat că structura fenantrenică nu era necesară pentru apariția acțiunii estrogenice și că activitatea era prezentă și la derivații de

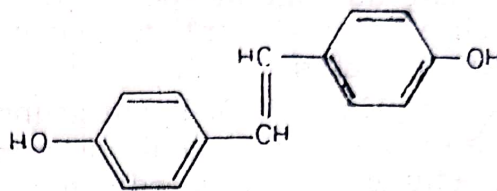


tip 4,4'-dihidroxi, difenil, $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$, cum ar fi 4,4'-dihidroxidifenilmetanul (IV), 4,4'-dihidroxibenzofenona (V) și floretina sau 2',4',6'-trihidroxi-3-(p-hidroxifenil)-propiofenona (VI), aglicon al florizinei, β -glicozid din scoarțele rădăcinii unor pomi fructiferi, măr, păr, prun etc. Extinderea acestor studii a condus la prepararea stilbenului (VII), a 4,4'-dihidroxistilbenului (VIII) a 4-hidroxistilbenului (IX) produse care, în

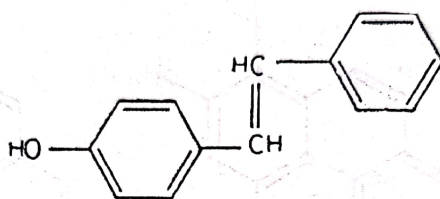
doze de respectiv 25 mg, 10 mg și 10 mg, produc o clară acțiune estrogenă la șoricioaicele castrate:



VII

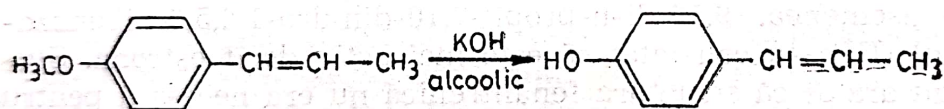


VIII



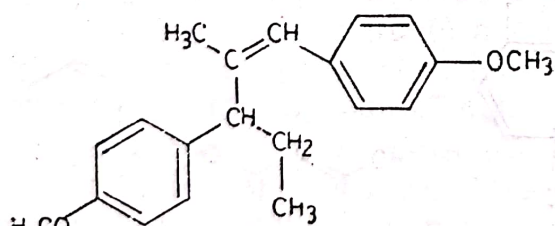
IX

Ultimii doi produși VIII și IX s-au dovedit mai activi decât derivații difenolici (IV, V, VI) citați mai sus. Deoarece proprietatea estrogenă era prezentă și în molecule mai simple, s-a încercat obținerea de derivați fenolici, cu un lanț lateral scurt, nesaturat, pornind de la anetol sau 1-metoxi-4-propenilbenzenul (X), care s-a demetilat prin încălzire timp de

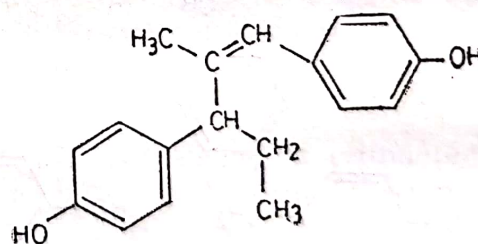


ANETOL X

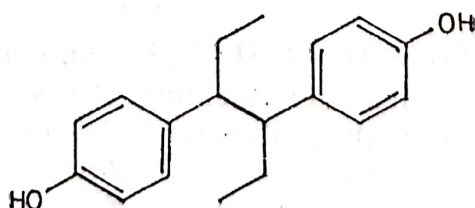
p-ANOL XI



XII



XIII



HEXESTROL XIV

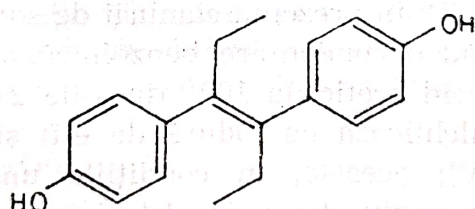
15 ore cu hidroxid de potasiu alcoolic, obținându-se 4-propenilfenolul sau p-anolul, (XI), produs foarte activ, care, în condițiile de experiență ale demetilării, se transformă într-un dimer, dianolul XIII [108], de asemenea puternic estrogen. Dar, s-a remarcat că activitatea nu era constantă și varia cu lotul de anol preparat. Cercetările au dovedit prezența unei impurități în loturile obținute, formată în timpul demetilării dianetolului (XII). Această impuritate s-a dovedit a fi hexestrolul (XIV) [108], unul din derivații cei mai activi ai stilbenului.

Apar, apoi, un număr mare de lucrări, ce dau la iveală numeroși produși din această serie, dintre care dietilstilbestrolul și alți derivați similari s-au dovedit a fi foarte activi.

Molecula separată a acestor compuși, după un model tridimensional, arată o similitudine structurală și o comportare biologică foarte strînse cu a estronei, țel propus și atins prin realizarea practică a dietilstilbestrolului, a hexestrolului și a altor cîteva derivați, larg întrebuințați în clinică, în combaterea tulburărilor ciclului ovarian și a unor forme de cancer.

Apariția unor fenomene toxice, nu grave, dar supărătoare, cum sînt durerile de cap, stări de neliniște, greață, au determinat pe specialiști să prepare derivați ai dietilstilbestrolului cu o toleranță mai bună.

2.9.4.3.1.2.5. Dietilstilbestrol (D.C.I.; D.R.), Stilbestrol, 3,4-bis (p-hidroxifenil)-3-hexen, $C_{18}H_{20}O_2$, cristale albe, P.t. = 169—172° aproape insolubile în apă, solubile în alcool, eter, cloroform, uleiuri grase, soluții de hidroxizi alcalini; este un produs de sinteză.



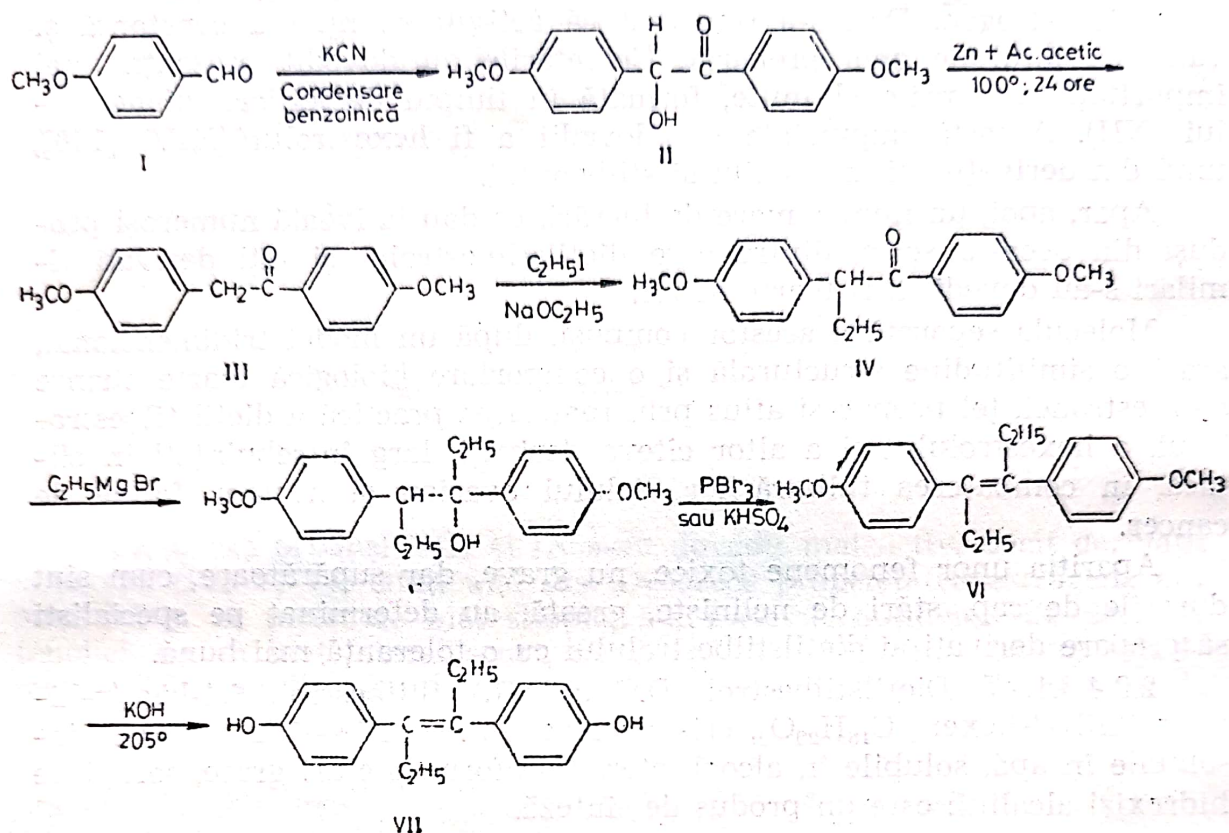
DIETILSTILBESTROL XV

Fiind un fenol are stabilitatea și proprietățile fenolilor; astfel, în soluțiile neutre sau alcaline, după circa două săptămîni, la temperatura normală sau mai repede prin fierbere, se colorează în galben, pierzîndu-și activitatea, proces care este accelerat în prezența aerului și al agenților oxidanți.

Dietilstilbestrolul există sub două forme, cis și trans, izomerul trans, trans-4,4'-dihidroxi- α,β -dietilstilben, este mai activ de zece ori decît izomerul cis, cu punctul de topire inferior, 142°.

A fost obținut prin mai multe metode, dar prima sinteză a fost efec-

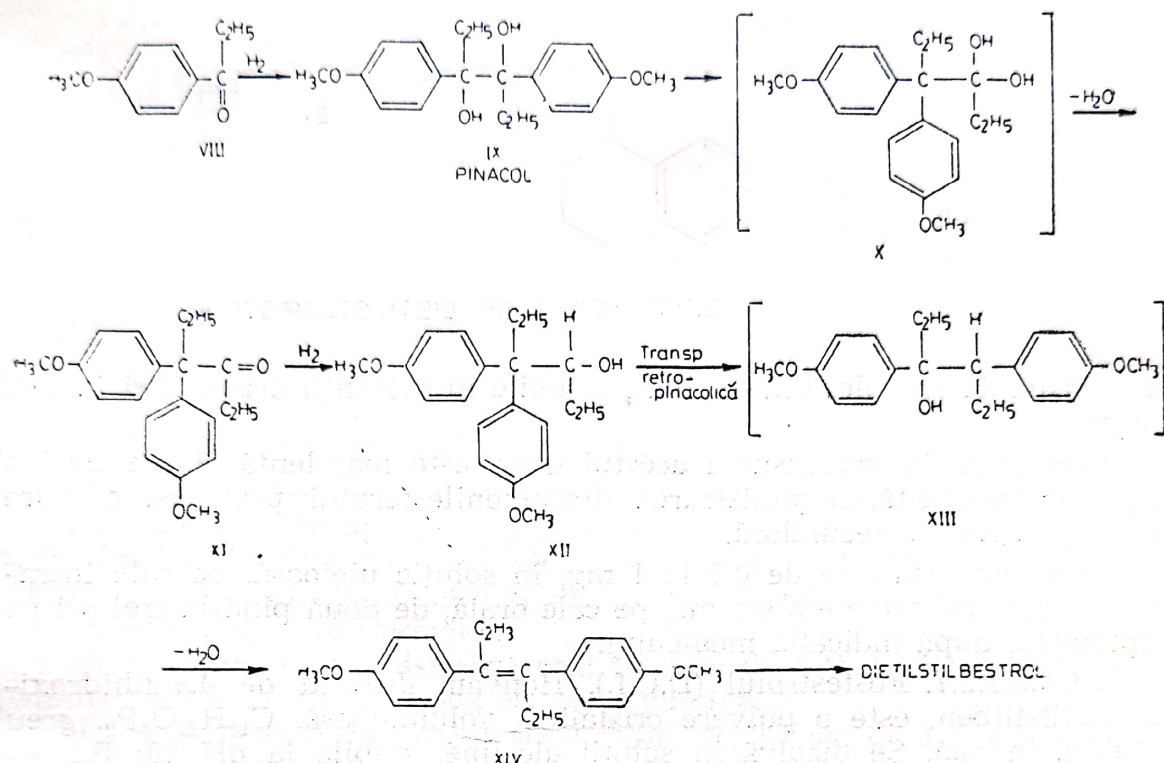
tuată de Dodds și colaboratorii în anul 1938 [65], după următoarea schemă de reacții:



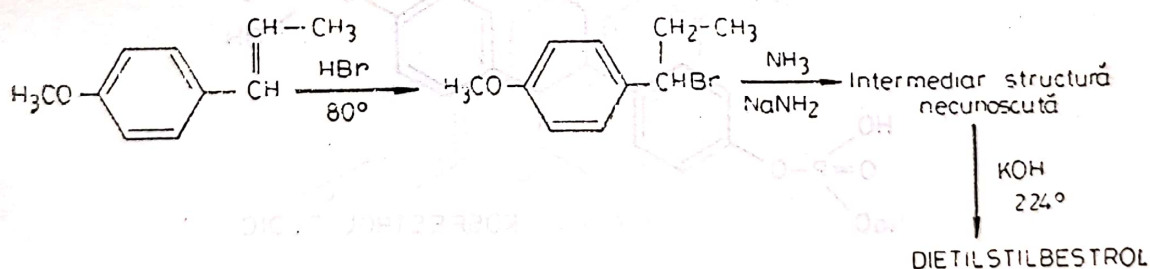
Astfel, aldehida anisică (I), în prezența cianurii de sodiu sau potasiu, trece în anisoină (II), suferind o condensare benzoinică. Anisoina este redusă cu pulvere de zinc și acid acetic, la 100° timp de 24 de ore, la dezoxianisoină (III), care se alchilează cu iodură de etil și etoxid de sodiu la α -etildezoxianisoină (IV); aceasta, în condițiile unei reacții Grignard, cu bromura de etil-magneziu, trece în 3,4-bis (p-anisil)-3-hexanol (V), intermediar care, în prezența tribromurii de fosfor sau a sulfatului acid de potasiu, pierde o moleculă de apă, transformându-se în 4,4'-dimetoxi- α,β -dietilstilben (VI). Acesta se demetilează cu KOH la 205° , formînd dietilstilbestrolul (VII).

O altă metodă pleacă de la p-metoxipropiofenona (VIII) care este transformată în pinacol (IX) printr-o condensare pinacolică, cu randament cantitativ. În prezența acidului clorhidric gazos, pinacolul suferă o transpoziție pinacolică (X și XI) cu randament cantitativ. Reducerea cu sodiu metalic și alcool amilic, la 140° , a compusului obținut, dă cu mare randament alcoolul secundar corespunzător (XII). Acesta, în prezența acizilor minerali concentrați, prin transpoziție retropinacolică trece în

intermediarul (XIII), care, prin pierderea unei molecule de apă (XIV) și demetilare, prin metodele obișnuite, formează dietilstilbestrolul [66].

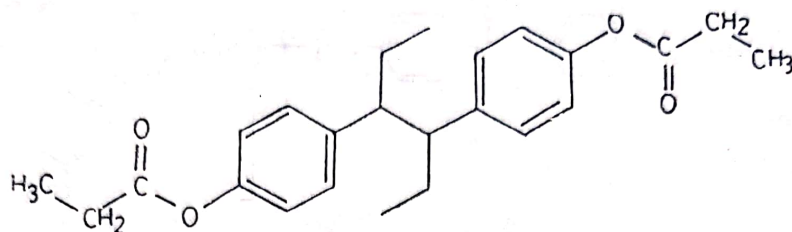


Deoarece dietilstilbestrolul s-a manifestat ca un excelent agent estrogen, mult întrebuințat și în terapia cancerului de prostată, s-a căutat să se obțină prin metode de sinteză mai simple mai economice; iată una care, plecând de la anetol, conduce, în trei faze, la produsul căutat [67]:



Dietilstilbestrolul se recomandă ca înlocuitor al hormonilor estrogeni, avînd avantajul unui cost mai redus și a administrării orale, ca majoritatea estrogenilor de sinteză. Uneori, la prescripția medicului, se pot întrebuința pe cale intramusculară, soluții uleioase de dietilstilbestrol de 0,1—5 mg/ml, comprimatele fiind dozate cu 1 mg. Industria de medicamente prin Fabrica Terapia Cluj prepară dietilstilbestrol.

2.9.4.3.1.2.6. Dipropionat de dietilstilbestrol, Ciren B, este dipropionilesterul dietilstilbestrolului, obținut prin acțiunea anhidridei propionice asupra dietilstilbestrolului, în prezență de piridină [68]. Se prezintă



DIPROPIONAT DE DIETILSTILBESTROL

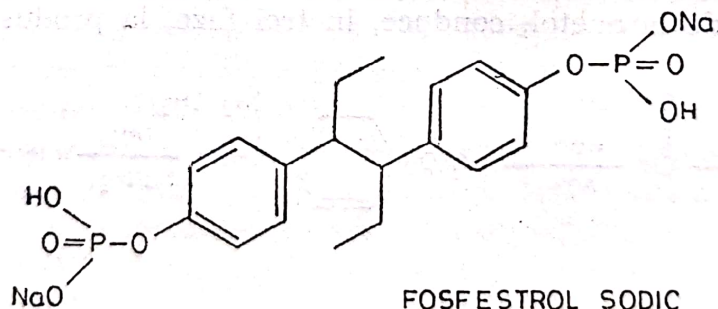
sub formă de cristale, P.t. = 104° , solubile în solvenții organici și în ulei vegetal.

Absorbția în organism a acestui ester este mai lentă și are deci o acțiune prelungită, administrarea dipropionilesterului provoacă o stare febrilă, ca reacție secundară.

Doza curentă este de 0,5 la 1 mg, în soluție uleioasă, pe cale intramusculară; trei tablete a 0,5 mg, pe cale orală, de două până la trei ori pe săptămână, după indicația medicului.

2.9.4.3.1.2.7. Fosfestrolul (D.C.I.), Honvan, difosfat de 4,4'-dihidroxi- α,β -dietilstilben, este o pulvere cristalină, voluminoasă, $C_{18}H_{22}O_8P_2$, greu solubilă în apă. Se dizolvă în soluții alcaline, stabile la pH 10; P.t. = $204-206^{\circ}$ (desc.).

Se obține prin tratarea stilbestrolului cu oxiclorură de fosfor în mediu de piridină.



FOSFESTROL SODIC

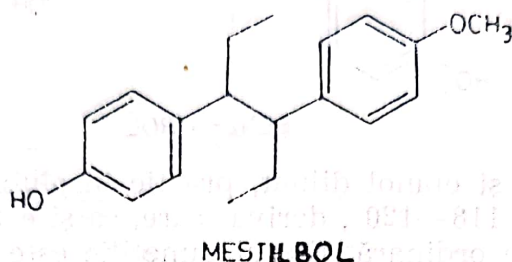
Se întrebuintează sarea disodică, $C_{18}H_{20}O_8P_2Na_2$, solubilă în apă; soluțiile sale au pH = 6,5 și se pretează forme injectabile.

Fosfestrolul este folosit în terapia carcinomului de prostată, primar sau redicivat, și a metastazelor. În organul lezat, produsul se scindează, punând în libertate stilbestrolul, compusul estrogen activ. Tratamentul începe de obicei cu 500 mg, în prima zi, doză urmată de 1 g, zilnic, timp de șase zile, apoi de 250 la 500 mg, de două ori sau trei ori pe săptămână.

mină, ca doză de întreținere. Fiecare doză se administrează în 300 ml ser fiziologic sau soluție de glucoză 5%, în perfuzie i.v., timp de o oră [123].

Se condiționează în tablete a 0,1 mg și în fiole a 0,25 mg/5 ml.

2.9.4.3.1.2.8. Mestilbol, Monomestrol, α,α' -dietil-4'-metoxi-4-silbenol, cristale, P.t. = 116—117°C, $C_{19}H_{22}O_2$. Se prepară prin monometilarea dietilstilbestrolului (1 mol), cu iodura de metil (1 mol) în prezență de KOH



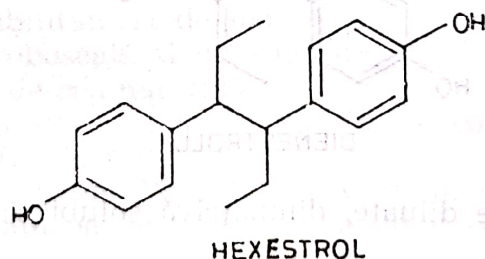
(1 mol) și încălzire la 80° [69], unele date din literatură indică P.t. = 120—121° și P.f. = 185—193° la 0,3 mmHg.

Este insolubil în apă, solubil în solvenții organici obișnuiți, în hidroxizii alcalini, în uleiurile vegetale. Acest derivat al dietilstilbestrolului are un efect de durată al acțiunii, cu reacții secundare mai puțin intense decât produsul din care provine.

Mestilbolul se administrează oral în doze de 0,15 la 5 mg zilnic sau parenteral, 10—25 mg de două ori pe săptămână.

Se condiționează în tablete de 0,25 μ g, de 0,5 μ g, de 1 mg și 2,5 mg și în fiole uleioase a 10 și a 25 mg/ml.

2.9.4.3.1.2.9. Hexestrol, mezo-3,4-di-p-hidroxifenil-n-hexan; se prepară prin reducerea dietilstilbestrolului când se obține un amestec de formă mezo activă (P.t. 185°) și din izohexestrol racemic (P.t. 129°) mai puțin activ; acesta din urmă se transformă în derivat mezo prin încălzire cu

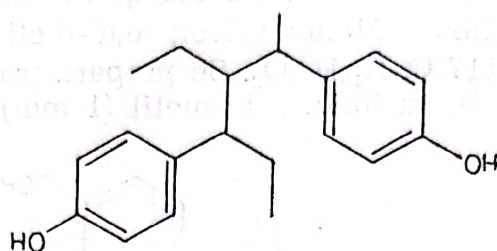


cărbune paladat [70]. Hexestrolul există, și în afară de forma mezo, și sub formele D și L.

Este lipsit de unele reacții secundare ale dietilstilbestrolului, fiind mai bine tolerat. Se administrează 0,2—3 mg zilnic și se condiționează în tablete de 1 și 3 mg și în soluții uleioase de 1 și 5 mg/ml.

2.9.4.3.1.2.10. Benzestrol, Octofolin, 3-etil-2,4-bis (p-hidroxifenil)-hexan, $C_{20}H_{26}O_2$, cristale P.t. = 162—166°, ușor solubile în acetonă, eter, eta-

nol, metanol, în soluții diluate ale hidroxizilor alcalini și în uleiuri vegetale, cu o solubilitate moderată în acid acetic, greu solubile în benzen, cloro-



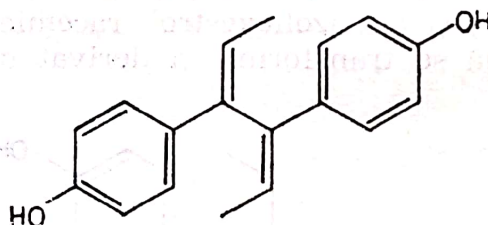
BENZESTROL

form, eter de petrol și etanol diluat, practic insolubile în apă. Formează un dibenzoat, P.t. = 118—120°, derivat care, ca și esterul dipropionic este lichid la temperatura ordinară. Eterul dimetilic este cristalizat, P.t.=56°.

Molecula benzestrolului are trei atomi de carbon asimetrici, existînd opt izomeri, dintre care compusul cel mai activ este un amestec racemic, denumit convențional „B-2”. Acest amestec are o activitate dublă față de cea a estronei. Are aceleași întrebuințări ca și dietilstilbestrolul și produce, după întrebuințare, stări febrile.

Se administrează la interval de cinci la zece zile, 2 pînă la 5 mg în ulei vegetal sau oral 2 la 3 mg zilnic.

2.9.4.3.1.2.11. Dienestrolul (D.C.I.), Ginefolin, Retol, 3,4-bis-(p-hidroxifenil)-2,4-hexadien, $C_{18}H_{18}O_2$, cristale, P.t. = 227—228°, sublimabile la 130° sub 1 mmHg, sublimatul fuzionînd la 231—234°, ușor solubile în alcoolii inferiori, eter, acetonă, propilenglicol, solubile în cloroform și în uleiuri vegetale, prin încălzire, cristalizînd însă prin răcire. Practic insolubil în



DIENESTROLUL

apă și în soluții acide diluate, dimpotrivă solubil în soluțiile apoase ale hidroxizilor alcalini.

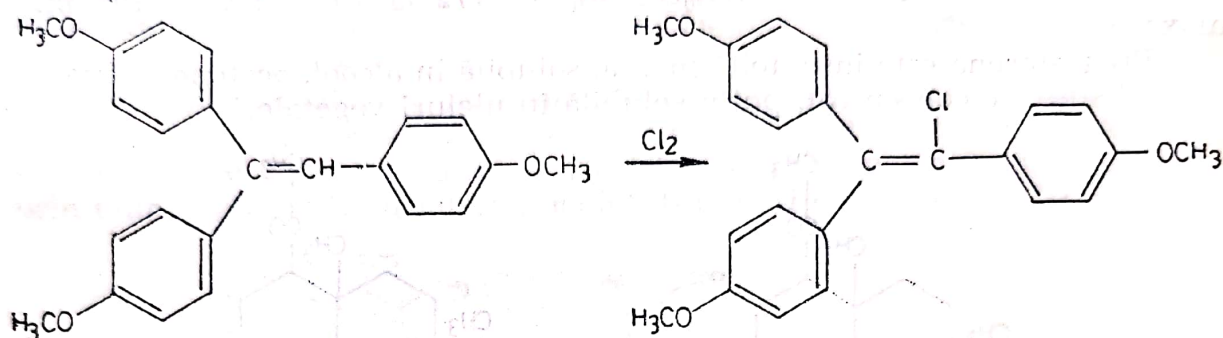
Formează mai mulți esteri — diacetic, dipropionic, dibenzoic — de asemenea mono- și dimetileteri.

Se administrează oral, este bine tolerat, iar doza obișnuită este de 0,1—0,5 mg, zilnic.

Are aceleași proprietăți și se administrează în doze similare cu ale dietilstilbestrolului. Se condiționează fie în tablete, fie în soluții injectabile uleioase, în acest din urmă caz sub formă de diacetat — prisme, P.t. = 119—120°, sau dipropionat — cristale, P.t. = 99—102°.

2.9.4.3.1.2.12. Clorotrianisenul (D.C.I.), Trianisestrol, TACE, Clorotris (p-metoxifenil)eten; $C_{23}H_{21}O_3Cl$, cristale P.t. = 114—116°, practic insolubile în apă, puțin solubile în alcool și eter, solubile în majoritatea celorlalți solvenți organici.

Se obține prin sinteză, prin tratarea a tri-p-metoxifenil-etenei sau a tri-p-metoxifeniletanolului cu clor, într-un solvent inert [109]. Produs de sinteză înzestrat cu acțiune prelungită, deoarece fiind solubil în li-



pide se depozitează în țesuturile grase ale organismului, din care se eliberează încet, în același fel ca un hormon natural, ceea ce nu face necesară ajustarea unui dozaj complicat.

Se recomandă în sindromul de menopauză, ca inhibitor al lactației și este întrebuințat cu succes în tratamentul carcinomului de prostată, cu simptomatologie urinară sau metastazică. Valoarea acestui medicament este de a fi activ, atunci când eficacitatea celorlalți estrogeni este foarte redusă sau nu se manifestă deloc. Disuria și hematuria sînt primele fenomene influențate, în timp ce volumul prostatei se micșorează, starea bolnavului ameliorîndu-se din ce în ce.

Răspunsul favorabil în maladiile menționate se datorește încetării stimulării glandei pituitare și a contextului suprarenalelor, efectele medicamentului persistînd o perioadă de timp nedeterminată, pînă la circa 60 de zile. După încetarea administrării acestuia, clorotrianisenul scurtează starea de iritabilitate și de nervozitate, ca și depresiunea psihică, vindecînd starea de oboseală și de epuizare, produse de menopauza chirurgicală sau indusă de cea naturală.

Se condiționează sub formă de capsule, ce conțin 24 mg substanță, sub denumirea TACE (Merrell).

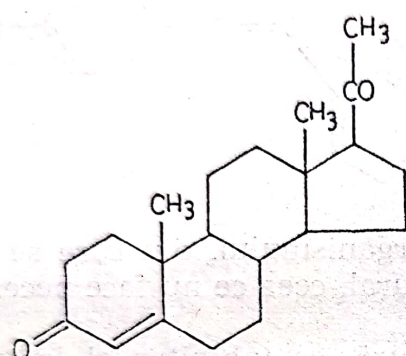
Doza obișnuită este de 12—14 mg pe zi, în climacteriu, 24 mg, în carcinomul de prostată, și 48 mg/zi, timp de 7 zile, pentru suprimarea lactației.

2.9.4.3.1.3. Hormoni progestogeni. În cazuri de cancer al endometrului se utilizează unii derivați ai progesteronei (D.C.I.; D.R.), 3, 20-dioxo-4-pregnenă. Progesterona este un hormon sexual gestagen, a cărei activitate fiziologică se completează cu aceea a hormonilor estrogeni în împlinirea ciclului sexual uterin normal. În prezența progesteronei mucoasa proliferativă, formată sub influența hormonului folicular, se modifică în mucoasă premenstruală, respectiv pregravidică, pregătind-o pentru primirea și reținerea (nidarea) oului. Dacă această eventualitate nu are loc,

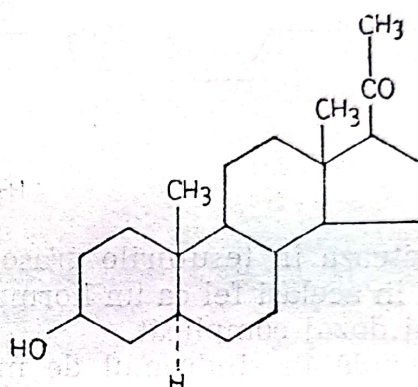
corpul galben degenerază, nu mai fabrică decât puțină progesteronă, și astfel mucoasa pregravidică, în a 28-a zi, se elimină prin menstruație. Dacă oul se formează, rolul principal al corpului galben este de a opri ovulația și de a crea condiții pentru dezvoltarea normală a embrionului.

2.9.4.3.1.3.1. Progesterona pură a fost izolată, în anul 1934, concomitent în patru laboratoare ale lumii [71] și obținută în două forme cristaline ușor interconvertibile, prisme, P.t. = 128°, și ace, P.t. = 121°; corespunde formulei globale $C_{21}H_{30}O_2$, $[\alpha]_D^{20} + 172$ la 182° (2 g la 100 ml dioxan).

Progesterona este insolubilă în apă, solubilă în alcool, acetonă, dioxan, în acid sulfuric concentrat, puțin solubilă în uleiuri vegetale.



PROGESTERONA



5α-PREGNAN-3β-OL-20-ONA

A fost izolată din ovarele de scroafă; A. Butenandt [71] obținând, din 625 kg de ovare, 20 mg de hormon pur!

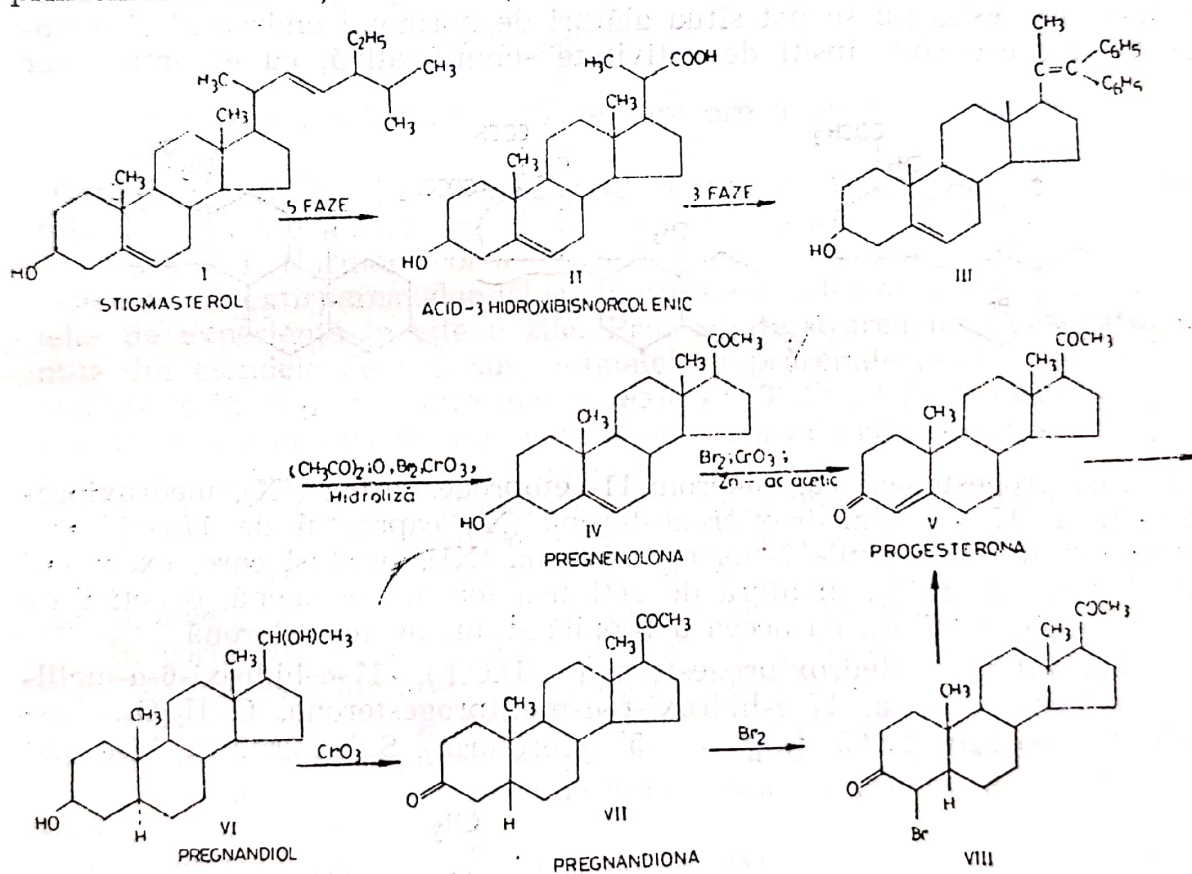
Primele cantități de progesteronă au fost preparate din corpul galben de scroafă, după tehnica lui Allen [71], ameliorată de Allen și Meyer [71], bazată pe coeficientul de repartiție între diferiți solvenți, ceea ce permite separarea progesteronei de o hidroxicetonă, 5α-pregnan-3β-ol-20-ona, P.t. = 194°, inactivă, care întovărășește în mod permanent hormonul. Coeficientul de repartiție se efectuează între eter de petrol și alcool de 33%, progesterona trecând în stratul superior etero-petrolic, iar impuritățile, între care hidroxicetona și urme de estronă, în stratul inferior alcoolic. Reziduul uleios, rămas după evaporarea eterului de petrol, se distilă la un vid înaintat, reținându-se fracțiunile ce trec între 110—160°, din care hormonul se separă ca semicarbazonă. Se recuperează, prin hidroliză, progesterona, sub forma unui reziduu uleios, care, supus unui vid înaintat, permite obținerea unui produs cristalizat, conținând urme de hidroxicetonă, produs care se ia cu alcool diluat, în care urmele de impuritate sînt greu solubile, solventul antrenînd hormonul, care se purifică prin cristalizări repetate, rezultînd cele două forme cristaline, la fel de active.

Separarea de hidroxicetonă se poate realiza asupra reziduului obținut după hidroliza semicarbazonei, prin tratare cu acid clorosulfonic: se formează clorosulfonații produșilor cristalizați, cu funcțiune hidroxil, care se elimină sub formă de săruri de sodiu, solubile în apă, progesterona nereacționînd cu acidul clorosulfonic.

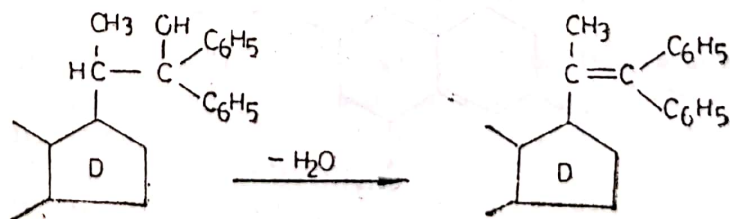
Progesterona, în afară de proprietățile sale hormonale, valorificate cu succes în practică, a căpătat o deosebită importanță industrială, deoarece constituie o substanță cheie la prepararea prin sinteză a unor hormoni corticosteroizi, cum ar fi cortizona, care printre alte metode, se poate obține și din 11 α -hidroxiprogesteronă, la rîndul ei rezultată prin oxidarea microbiologică a progesteronei, în poziția 11, cu *Rhizopus arrhizus*.

Astfel, valoarea progesteronei a justificat numeroasele eforturi ale specialiștilor de a o obține prin sinteză, în condiții practice mai avantajoase. Metode, variante și ameliorări de metode sînt foarte numeroase și nu vom menționa decît două.

Una din metode [72] utilizează ca materie primă 3-acetilstigmasterolul, care se bromurează în pozițiile 5—6; derivatul bromurat se supune unei ozonolize, în urma căreia, după debromurare, apoi hidroliză, rezultă, prin eliminarea lanțului lateral, acidul 3-hidroxibisnorcolenic (II), de fapt



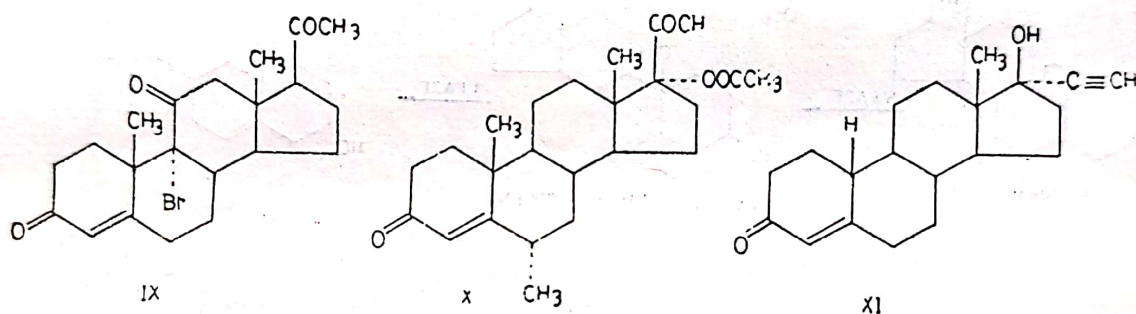
substanța de bază a sintezei. Esterul metilic este transformat, cu ajutorul compușilor Grignard, în trei faze, într-un difenilen-derivat (III), prin intermediul unui alcool terțiar în lanțul lateral, care prin fierbere



îndelungată în mediu de acid acetic anhidru, pierde o moleculă de apă devenind un derivat etilenic (III). Derivatul 3-acetilal al acestuia se bromurează dînd o 5,6-dibromură, care se oxidează cu ozon sau cu acid cronic, apoi se debromurează cu zinc și acid acetic, rezultînd hidroxiacetona respectivă sau pregnenolona (IV), P.t. = 146°. Se blochează dubla legătură cu brom, se oxidează cu acid cronic și dicetona dibromurată rezultată se debromurează cu zinc și acid acetic, obținîndu-se, concomitent cu migrarea dublei legături în 4—5, progesterona (V), care se purifică prin sublimarea la 130° într-un vid înalt (0,001 mmHg).

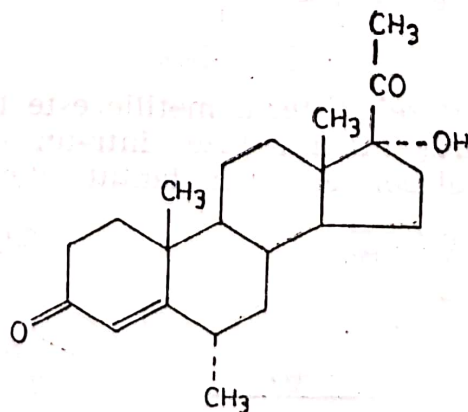
Butenandt [72] oxidează pregnandiolul (VI), izolat din urina femeii însărcinate, la pregnandionă (VII), care este bromurată în poziția 4 (VIII), iar bromura obținută este debromurată și transformată în progesteronă (V):

În ceea ce privește acțiunea antitumorală a progesteronei și a derivaților ei aceștia nu se pot situa alături de hormonii androgeni și estrogeni, deoarece sînt lipsiți de activitate semnificativă, cu excepția unor



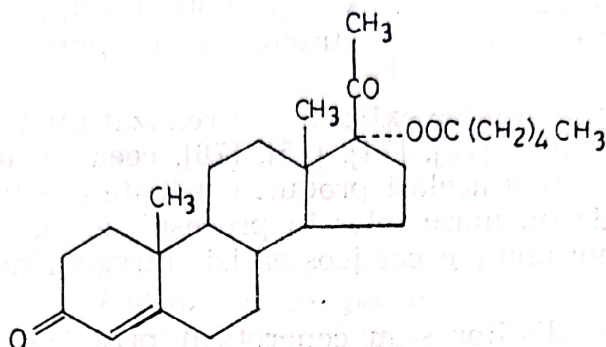
compuși progestogeni ca, 9 α -brom-11-cetoprogesterona (IX), medroxiprogesterona, 17 α -acetylmedroxiprogesterona (X), caproatul de 17 α -hidroxiprogesteronă, 17 α -etinil-19-nortestosterona (XI), produși care, examinați în clinică, au arătat, în afară de acțiunea lor progestogenă, o activitate antitumorală similară cu aceea a propionatului de testosteronă.

2.9.4.3.1.3.2. Medroxiprogesterona (D.C.I.), 17- α -hidroxi-6- α -metilpregn-4-en-,20-diona, 17- α -hidroxi-6- α -metilprogesterona, C₂₂H₃₂O₃, cristale, P.t. = 220—223,5° [α]_D²⁵ + 75° (cloroform). Sub formă de 17-acetat



este în circulație ca medicament sub diferite denumiri comerciale (Farlutal, Lutorial, Provera etc.).

2.9.4.3.1.3.3. Caproat de 17- α -hidroxiprogesteronă (D.C.I.), Proluton depot, Teralutil, hexanoat de 17-hidroxipregn-4-en-3,20-diona, $C_{27}H_{40}O_7$, cristale, P.t. = 119—121°, $[\alpha]_D^{20} + 61^\circ$ (c = 1, cloroform), cu aceleași între-



buințări ca și progesterona, față de care are avantajul unei acțiuni prelungite.

Acești derivați ai progesteronei sînt inzeștrați cu acțiune antitumorală de o valoare sensibil egală cu a propionatului de testosteronă.

2.9.4.3.1.4. Hormoni corticosteroizi. Studii clasice de fiziologie au demonstrat că extirparea glandelor suprarenale determină moartea animalelor de experiență în câteva zile. Prin administrarea de extracție obținute din glandele de mai sus, animalele suprarenalectomizate puteau fi menținute în viață un timp mai îndelungat. Tulburările ireversibile provocate de eliminarea acestor glande se datorau mai ales lipsei scoarței externe, a „cortexului” suprarenalelor.

Savanți de reputație mondială — T. Reichstein, E.C. Kendall, O. Wintersteiner — precum și alți cercetători, au contribuit la cunoașterea constituenților hormonal ai glandelor suprarenale, la elucidarea structurii lor chimice și a rolului lor în fiziologia generală a organismului.

În cortexul suprarenalelor se găsesc un număr important de hormoni, dar accesul lor practic în domeniul clinic nu era posibil, deoarece cantitățile existente în glande erau neglijabile, datorită difuzibilității lor în organism, pe de o parte, iar pe de altă parte valorificarea lor industrială era foarte mult stînjinită de dimensiunea și greutatea destul de redusă a suprarenalelor.

Punerea la punct a unor metode de extracție și de izolare în stare pură a hormonilor corticosuprarenali, cunoașterea relativ rapidă a structurii lor chimice, au constituit elemente de bază atât pentru sinteza parțială și totală a unora dintre ei cît și a unor derivați foarte importanți, acești hormoni devenind accesibili bolnavilor, putînd fi valorificați industrial.

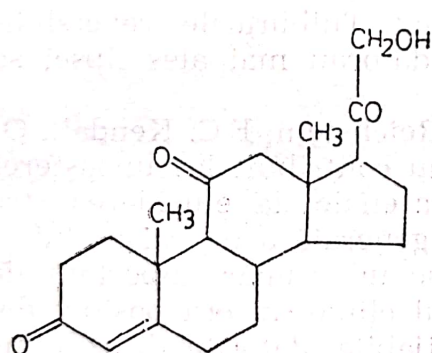
Tulburările produse în urma extirpării părții corticale a suprarenalelor se caracterizează printr-o oboseală mușchiulară prematură, prin scăderea activității toxice musculare și a tensiunii arteriale a animalului, ele atingînd tractul digestiv, determinînd, în același timp, un dezechilibru mineral accentuat, caracterizat prin pierderea ionilor de sodiu și de clor

odată cu retenția ionilor de potasiu, ceea ce are drept urmare eliminarea de apă și deci concentrarea elementelor singelui, avînd drept consecință mărirea ureei, a azotului rezidual din plasmă și a altor elemente componente ale acesteia. Tabloul consecințelor fiziologice anormale menționate se agravează, în timp, provocînd moartea animalului de experiență dacă nu li se administrează la timp, extracte obținute din suprarenale, constatare ce a dus la prepararea de extracte cît mai pure [73] în vederea utilizării în clinică.

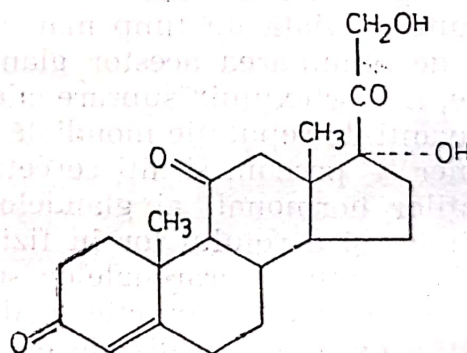
Testarea acțiunii acestor extracte s-a realizat numai pe cale biologică, prin mai multe metode, [73], [74], [75], [76], ceea ce, uneori, a condus la rezultate diferite pentru același produs. Cu toate aceste confuzii, testările biologice au fost de un mare folos în procesul de extracție, de sinteză și de purificare al hormonilor corticosteroizi, înregistrîndu-se progrese rapide.

Eforturile specialiștilor s-au concretizat prin izolarea și caracterizarea a circa treizeci de hormoni corticosteroizi, dintre care unii erau activi. Astfel, Mason, Myers și Kendall [77] au izolat o serie de hormoni corticosteroizi pe care-i notează cu literele A, B, C, D și E, toți inactivi, afară de produsul E, care a primit denumirea de cortizonă, foarte activ biologic.

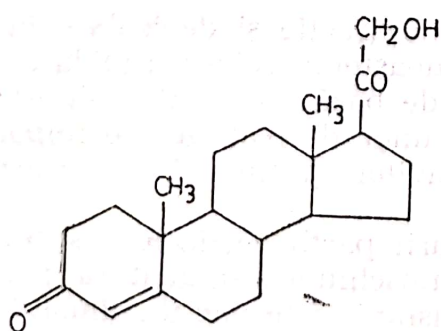
Din acest număr mare de constituenți, cu activitate biologică semnificativă sînt șase:



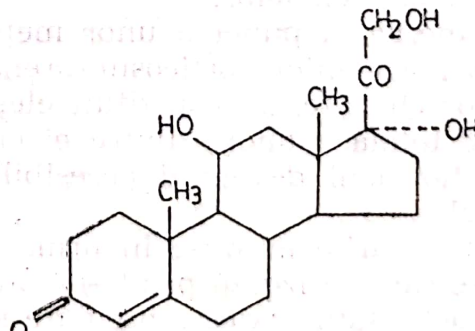
11-DEHIDROCORTICOSTERONA
(A KENDALL)



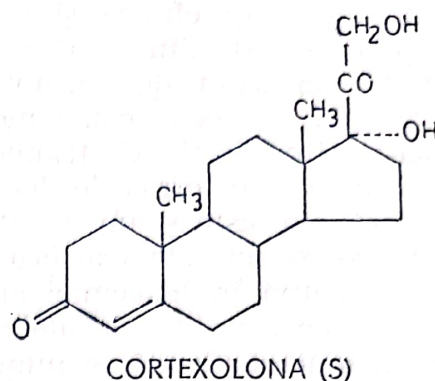
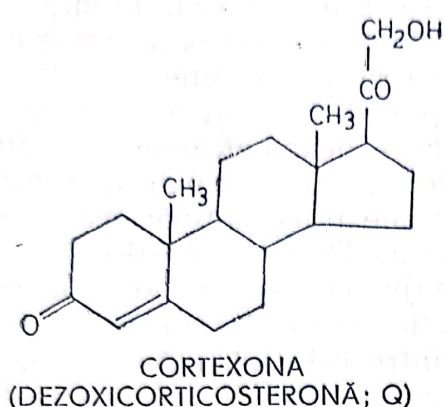
CORTIZONA (Fa)



CORTICOSTERONA (H)



CORTISOL (M)



Fiecare produs este desemnat prin denumirea sa curentă și prin literile atribuite inițial de Reichstein. Se poate observa că trei dintre hormoni sînt 17α -hidroxiderivații celorlalți trei adică cortizona (Fa) corespunde — 11-dehidrocorticosteronei (derivatul A a lui Kendall), cortizolul (M), corticosteronei (H) și cortexolona (S) sau 17α -hidroxidezoxicorticosterona, cortexonei (Q) sau dezoxicorticosteronei.

Acțiunea biologică a acestor produși se caracterizează prin acumularea în organism a ionilor de sodiu și clor și eliminarea ionilor de potasiu, ceea ce are drept rezultat retenția apei, provocînd edeme. În același timp, rezultă mărirea glicogenezei datorită formării accelerate de glucoză, în dauna aminoacizilor, și transformării ei în glicogen, depozitat în ficat. Hormonii corticosteroizi, activi biologic, se împart în glucocorticoizi — cortizona și cortizolul —, adică cei care iau parte la gliceneză și în mineralocorticoizi, cu rol în restabilirea echilibrului mineral într-un organism deficient, al căror reprezentant este cortexona.

Din cei șase produși, cortizolul este considerat astăzi ca cel mai important hormon corticosteroid, avînd în vedere acțiunea biologică, faptul că este produs în cantitatea cea mai mare de către suprarenale și că se găsește în sîngele venos. Este interesant că după administrarea orală cortizona se găsește în cantități mici, în schimb, foarte abundent este cortizolul.

În domeniul chimioterapiei cancerului, pe lîngă hormonii steroizi sexuali, au fost întrebuințați, în unele forme de cancer, și hormonii corticosuprarenalelor, în cancerul sînului, în leucemii și limfoame, cu unele rezultate satisfăcătoare. S-au încercat un număr mare de corticosteroizi naturali și de sinteză, în cele ce urmează îi vom menționa pe cei mai importanți. Astfel, din categoria celor naturali s-au încercat cortizona, hidrocortizona și ACTH-ul*, cu rezultate pozitive în tratamentul cancerului sînului; de asemenea, s-au obținut remisiuni temporare în leucemiile acute și cronice, cu efecte bune în tratamentul limfoamelor, dar însoțite de tulburarea balanței electrolitice a organismului.

* Adrenocorticotrop-hormonul este un hormon polipeptidic al corticosuprarenalei, obținut și sintetic, avînd rolul de a stimula cortexul suprarenalelor în scopul producerii de hormoni steroizi.

S-au studiat în clinică și corticosteroizi de sinteză, prednisona și prednisolona, aceasta din urmă fiind considerată superioară cortizonei în tratamentul cancerului de sân, obținându-se rezultate bune și în leucemia acută. Pe lângă glucocorticoizii menționați mai sus, s-a mai cercetat acțiunea 6 α -metilprenizolonei, triamcinolonei, a dexametazonei și a fluoro-metolonei, care, sub formă de derivat 17 α -acetil, pe lângă activitatea sa de glucocorticoid, este și un agent cu acțiune progestativă; acest derivat determină regresii ale cancerului mamar. Derivații corticosteroizi de sinteză sînt activi în leucemie, au avantajul că reacțiile secundare sînt mai puțin intense decît cele ale corticoizilor naturali. Hormonii cortico-suprarenali glucocorticoizi se numără printre cei mai activi în leucemia experimentală.

Progresele mari obținute în chimia hormonilor corticoizi și în special reducerea fenomenelor secundare în cazul noilor substanțe obținute prin sinteză ca derivați de cortizonă și hidro cortizonă, au readus în atenție medicamente folosite în combaterea maladiilor hematologice maligne.

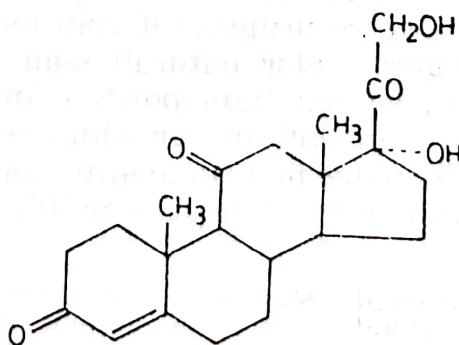
De asemenea, în cazul pacienților cu limfosarcom sau cu boala Hodgkin, și refractari la acțiunea altor agenți citostatici, s-au obținut rezultate clinice bune cu doze mari de hormoni corticosteroizi de sinteză. Totuși, pericolul apariției efectelor nocive, produse prin administrarea dozelor mari, rămîne o problemă de lămurit. Retenția hidrosodată, urmată de formarea edemelor periferice, hipokalemia, hiperglicemia, glicozuria, hipercalcemia și litiaza renală sînt cele mai îngrijorătoare efecte ale posologiei excesive, care, în final, poate duce la atrofia suprarenalelor.

Numeroasele studii efectuate cu noile substanțe corticosteroide au arătat că sporirea activității farmacodinamice a acestora este legată de metilarea la C₁₆, ca în betalonă, de α -halogenarea, și de α -fluorurarea la C₆, ca în parametazonă, sau la C₉, ca la betametazonă.

De asemenea, s-a mai constatat că substituirea, în același tip de molecule, a unor grupări ca 9- α -fluoro-11- β -hidroxi, ca în triamcinolonă, 16- α -17- α -izopropilidendioxi, ca în fluocinolon-acetonida, sau 17- α -acetoxi, dau naștere la produse extrem de active [91].

2.9.4.3.1.4.1. Cortizona (D.C.I.), 17- α -21-dihidroxi, pregn-4-en-3,11,20-triona, C₂₁H₂₈O₅, hormon izolat din glandele suprarenale, apoi preparat prin sinteză.

Formează cristale, P.t.=220–224° (desc.), $[\alpha]_D^{25} + 209^\circ$ (c=1,2 etanol de 95°) foarte ușor solubile în metanol, etanol, acetonă la cald, mai puțin



solubile în eter, benzen, cloroform, abia solubile în apă. În practică se administrează sub forma de derivat 21-monoacetilat, cunoscut sub denumirea de acetat de cortizon sau cortizonacetat (DCI ; DR) $C_{23}H_{30}O_6$, cristale, P. t. $235 - 238^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 164^\circ$ ($c = 0,5$, acetonă), $[\alpha]_D^{20} + 224$ la $+229^\circ$ ($c = 1\%$, în cloroform). Substanță oficială în Farmacopeea Română ed. a IX-a (Cortizonum aceticum, Cortizoni acetat).

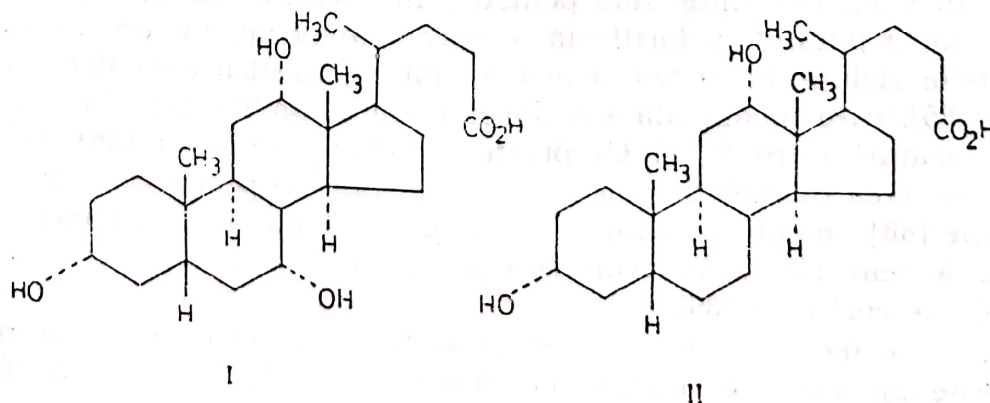
Cortizona a fost obținută în mai multe laboratoare ale lumii și, inițial, i-au fost atribuite diferite denumiri după numele savantului care a izolat-o: compus E, al lui Kendall, derivat F, al lui Wintersteiner, substanța Fa, a lui Reichstein. Ultimul savant izolează fracțiunea cetonică liposolubilă a unui extract de suprarenale, sub forma unei trimetilamino-acet-hidrazone, solubilă în apă [80], cu ajutorul clorurii de trimetilamoniu-acethidrazidă, reactivul lui Girard și Săndulescu [81]. După hidroliza hidrazoniei extrasul total cetonic obținut, a fost fracționat și dintr-una din fracțiuni a fost separată cortizona sau compusul Fa.

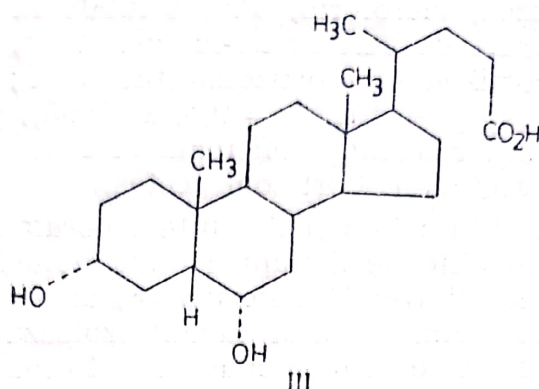
Primele încercări biologice nu au fost suficient de încurajatoare. Astfel, de exemplu 11-dezoxicorticosterona sau compusul A a lui Kendall, nu a dat rezultate în cursul experimentărilor clinice. Astăzi se știe că absența funcțiunii 17α -hidroxil, din molecula produsului menționat, determină limitarea activității sale și, după încercările întreprinse cu cortizona și cu alți derivați similari, s-a conchis că pentru o activitate corticosteroidă accentuată este necesar ca ambii atomi de carbon din pozițiile 11 și 17α să fie oxigenați, în poziția 17α , sub formă de grupare hidroxil (cortizol). În schimb, încercările clinice preliminare cu cortizonă au dat rezultate apreciate ca spectaculoase, ca antiinflamator în terapia reumatismului, după memorabilele experiențe ale lui Hence și colab. [82].

Marele succes al cortizonei a impulsionat cercetările punându-se în principal problema realizării, cortizonei sintetice la nivel industrial.

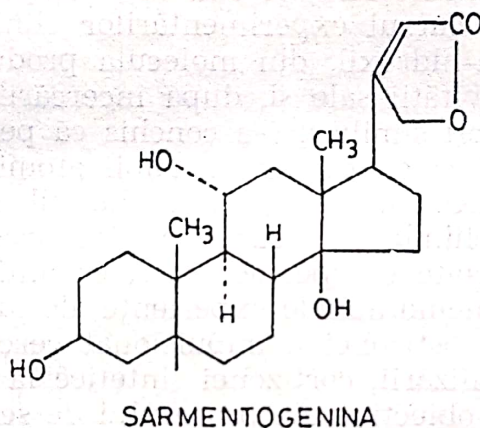
Unul din primele obiective ale procesului de semisinteză a cortizonei a fost alegerea unei materii prime convenabile pentru o astfel de sinteză complicată.

S-au luat în considerare un număr destul de variat de produse naturale, care ar fi putut corespunde scopului propus. Astfel, acizii biliari au reținut atenția specialiștilor și, dintre aceștia, acizii colic (I), dezoxicolic (II) și hidrodezoxicolic (III) s-au dovedit corespunzători. S-au realizat





semisinteze cu steroli, colesterol, stigmasterol, ergosterol. De asemenea, s-a găsit o sursă convenabilă, dar fără prea mare succes, în sarmentogenină, agliconul sarmentocimarinei, glicozid obținut din semințele spe-

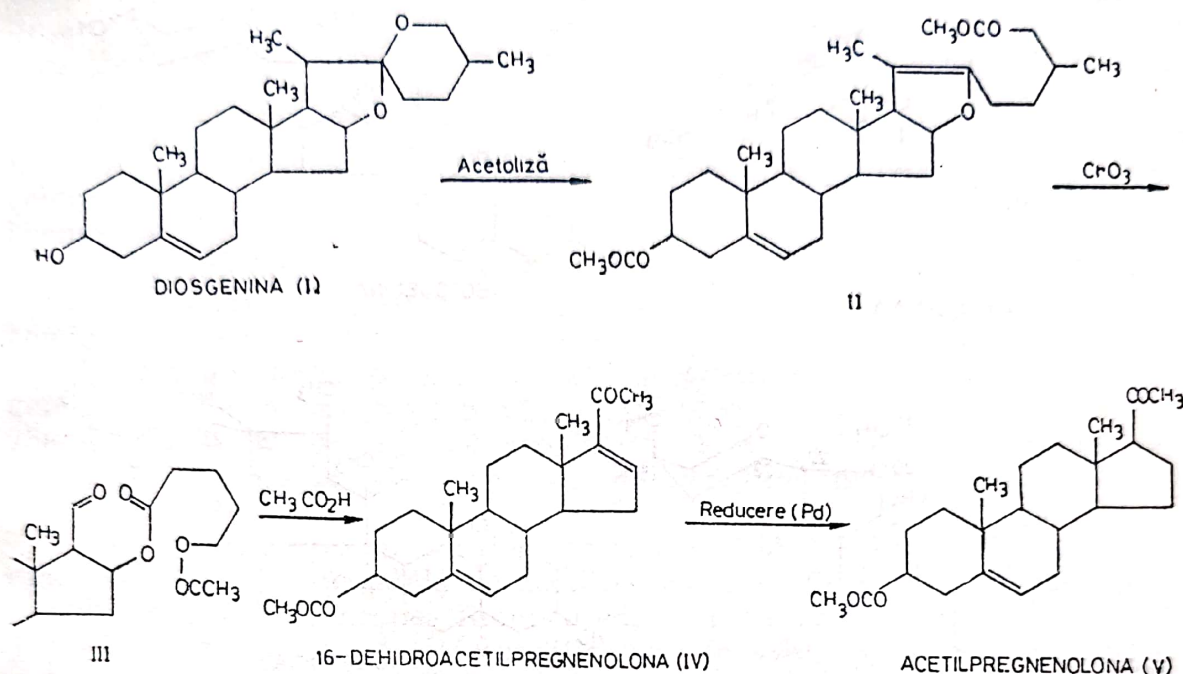


ciilor de *Strophanthus sarmentosus*, și *S. hispidus*. Sarmentogenina prezenta avantajul, mult apreciat de specialiști, de a avea o funcție hidroxil în poziția 11 α . Cu toate că sinteza a fost realizată, faptul că sarmentogenina se găsea greu și se obținea cu randamente foarte mici, a determinat renunțarea la această materie primă, procedeul fiind total nerentabil.

Cortizona a fost sintetizată pentru prima oară de Sarett [83] dar metoda sa nu a putut fi valorificată la nivel industrial, tot din cauza randamentelor reduse. Procedeul a fost schimbat, Sarett a formulat o a doua sinteză [85], care modificată s-a dovedit valoroasă fie prin introducerea dublei legături între C₄ și C₅ printr-o metodă originală [86], [87], fie prin eliminarea catenei laterale a acidului biliar respectiv cu randamente mai bune [88], modificări care au făcut posibilă punerea la punct a unei metode de semisinteză, în urma căreia s-au obținut primele cantități industriale de cortizonă [89].

Sintezele menționate utilizează și astăzi ca materie primă acizii biliari. Alte procedee se bazează pe diosgenină C₂₇H₄₂O₃, sapogenină, cu

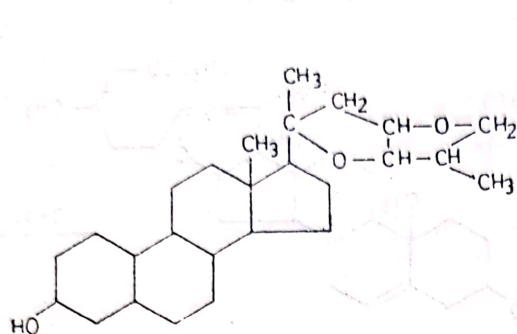
structură steroidă, prezentă în părțile subterane a unor specii de *Dioscorea* (*D. mexicana*) [79] sub formă de dioscină, $C_{45}H_{72}O_{16}$, saponină conțin-



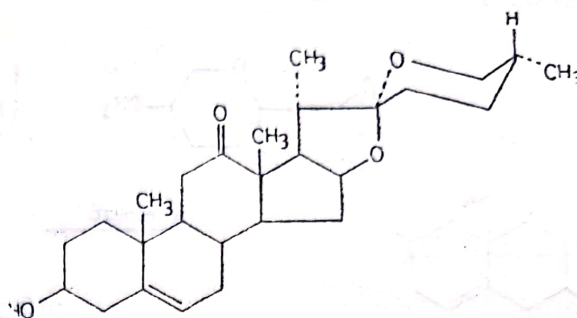
nînd ca aglicon, diosgenina, și ca glucide, glucoza (1 moleculă) și ramnoza (2 molecule). Diosgenina servește la prepararea progesteronei, de fapt veritabilă materie primă întrebuințată pentru sinteza cortizonei. Printre cei care au căutat, prin studiile lor, să găsească materii prime convenabile se disting R. E. Marker și colab. [79], care au contribuit în special la introducerea diosgeninei, și a altor produși naturali învecinați, ca materii de bază în aceste sinteze complicate. Astfel, Marker a separat din plante diferite sapogenine cu structură steroidă, unele dintre ele bine-cunoscute, pe care, alături de diosgenină, a încercat să le transforme, prin semisinteză, în hormoni corticosteroizi.

Printre acestea menționăm digitogenina ($C_{27}H_{44}O_5$), tigogenina ($C_{26}H_{44}O_3$), ambele din specii de *Digitalis* (*D. purpurea*, *D. lanata*), sarsapogenina ($C_{27}H_{44}O_3$) din *Radix Sarsaparillae*, hecogenina ($C_{27}H_{42}O_4$), din *Agave sisalana*, plantă mult cultivată în țările calde pentru fibrele sale, utilizate în industria textilă. Hecogenina constituie o excelentă materie primă pentru semisinteza cortizonei, hormon care se obține cu un randament industrial foarte bun, de 55%. De asemenea, botogenina ($C_{27}H_{40}O_4$) a fost găsită de Marker [90] sub forma unui 25-epimer (izobotogenina) tot în *Dioscorea mexicana*. Acest epimer mai puțin stabil se izomerizează în mediu acid în botogenină și, prin reducere, trece în diosgenină. Majoritatea acestor genine, s-au putut transforma, prin semisinteză, în hormoni corticosteroizi, dar cele mai rentabile pentru aceste operațiuni sînt

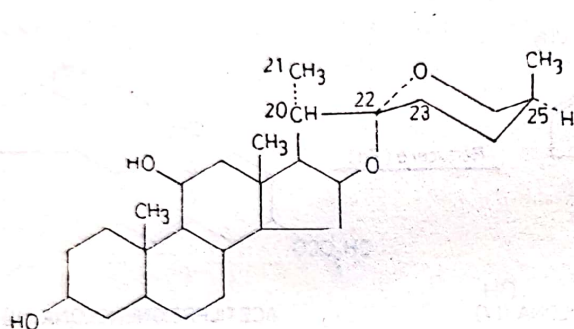
diosgenina, hecogenina și botogenina, genine ce concurează acizii biliari ca materii prime pentru semisinteza cortizonei.



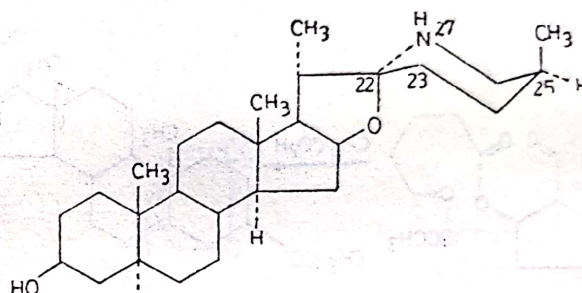
PIROGENINA



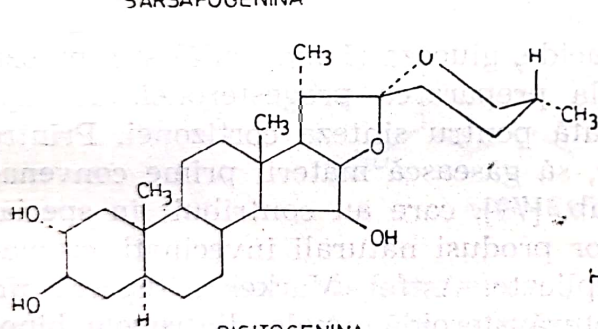
BOTOGENINA



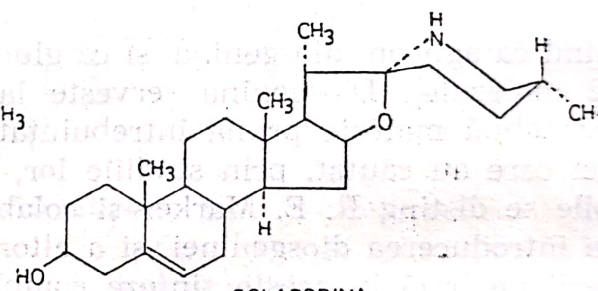
SARSAPOGENINA



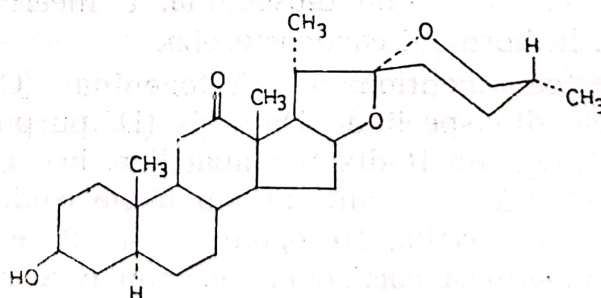
TOMATIDINA



DIGITOGENINA



SOLASODINA



HECOGENINA

La aceste sapogenine s-au mai adăugat câțiva alcaloizi steroidi ca tomatidina, $C_{27}H_{45}O_2N$, și solasodina, $C_{27}H_{43}O_2N$.

Tomatidina este agliconul de natură alcaloidică al tomatinei, glicozid din frunzele de tomate (*Solanum esculentum*), care prin hidroliză formează o fracțiune glucidică constituită din două molecule de glucoză și

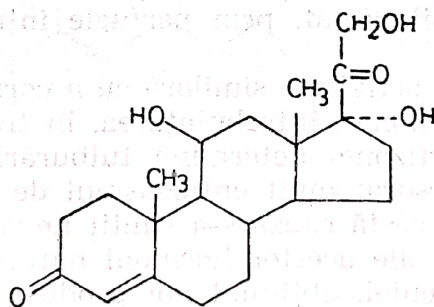
cite una de galactoză și xiloză. În mod analog, solasodina, cu proprietăți de alcaloid, rezultă în urma scindării, prin hidroliză, a solasoninei, glicozid azotat, alături de ramnoză, glucoză și galactoză, componenți ce constituie fracțiunea glucidică. Atît solasonina cît și solasodina, ca și glucidele rezultate se găsesc în frunzele și fructele plantelor *Solanum aviculare* Forst, și *S. laciniatum*, din familia Solanee, plante originare din țările calde, dar aclimatizate și în regiunile noastre.

Cortizona se întrebuintează în mod curent sub formă de derivat 21-monoacetilat, așa cum s-a menționat anterior. Se recomandă ca un excelent antiinflamator în reumatismul acut și subacut al membrilor. De asemenea, în combaterea bolii lui Addison, a astmei, a diferitelor alergii, arsuri, în infecțiile oculare, în tratamentul colitei ulcerose etc. În tratamentul cancerului, cortizona a dat unele rezultate încurajatoare în leucemia limfatică, în limfogranulomatoză și în unele forme de sarcom.

Dozele administrate sînt în funcție de indicațiile medicale, dar în general, se începe cu 100 mg zilnic, uneori și mai mult, reducîndu-se la 25—75 mg zilnic, ca doză de întreținere. Este neapărat necesar ca tratamentul cu cortizonă și, în general, cu preparate cortizonice, să fie controlat de medic.

Industria noastră de medicamente, prin Fabrica Biofarm, prepară o suspensie apoasă injectabilă de acetilcortizonă în fiole de 25 mg/ml, produs oficial în Farmacopea Română ed. VIII. Se condiționează sub formă de fiole a 25 mg/ml. Se mai condiționează în soluții oftalmice 0,50%, 1% și 2,50%, în unguent oftalmic 1% și în comprimate a 25 mg.

2.9.4.3.1.4.2. Hidrocortizonă (D.C.I.), Cortizol, Cortril, [11], [17], 21-trihidroxi-pregn-4-en-3,20-diona, $C_{21}H_{30}O_5$, hormon natural izolat din cortexul suprarenalelor de Reichstein, 1937; Mason și colab., 1938 [92].



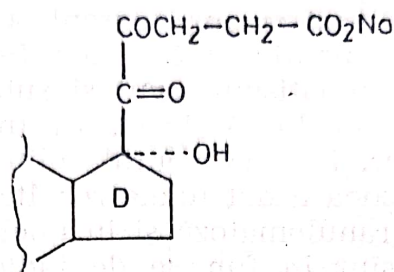
cristale, gust amar, P.t.=217—220° (desc.), $[\alpha]_D^{25} + 167^\circ$ (c = 1, alcool absolut) solubile în etanol, metanol acetonă, puțin solubile în cloroform, eter și propilenglicol, abia solubile în apă.

Industria noastră de medicamente condiționează suspensia injectabilă de 21-monoacetilhidrocortizonă sau acetat de hidrocortizon în fiole cu un conținut de 25 mg la ml vehicul.

2.9.4.3.1.4.3. Acetilcortizolul (D.C.I.; DR) este o substanță cristalizată, higroscopică, P. t.=223° (desc.), $[\alpha]_D^{25} + 166^\circ$ (c = 0,4 în dioxan) $[\alpha]_D^{25} + 150^\circ$, 7 (c = 0,5, acetonă), puțin solubilă în apă (1 mg la 100 ml) ceva mai solubilă în etanol (0,45 g la 100 ml), metanol (3,9 mg/ml), destul

de solubilă în eter etilic (15 mg la 100 ml) și foarte solubilă în dimetilformamidă. Se mai condiționează sub formă de unguent oftalmic 0,5 și 1 %, de Spray 0,25 %, în soluții oftalmice de 0,5 și 2,5 %.

Un derivat al cortizolului este 21-esterul succinatului sodic sau hemisuccinat de sodiu și de hidrocortizonă, denumirea chimică fiind 17-hidroxicorticosteron-21-succinat de sodiu.



HEMISUCCINAT

Pulvere amonfă higroscopică, de culoare albă. P.t.=169—171,2°, solubilă în apă și în ser fiziologic în proporție de circa 500 mg/ml, cu o solubilitate similară în metanol și etanol, puțin solubilă în cloroform.

Se condiționează în fiole sub formă de pulvere uscată sterilă, cu o conservare practic nelimitată, soluția preparată la nevoie, își menține activitatea, la rece, timp de trei la cinci zile.

Industria noastră de medicamente condiționează hemisuccinatul de hidrocortizonă în soluție de glicerinformol, fiecare fiolă, de 5 ml soluție, conține 25 mg de produs activ, iar la întrebuințare, soluția se diluează cu 5 ml solvent. În cazuri mai grave se pot administra 150—200 mg de hemisuccinat, convenabil diluat, prin perfuzie intravenoasă, timp de 24 de ore.

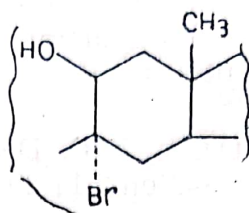
Acest derivat are o activitate similară cu a cortizolului.

După cum s-a menționat, întrebuințarea, în tratamente prelungite, a cortizonei și hidrocortizonei determină tulburări uneori grave și ireversibile, ceea ce a micșorat mult entuziasmul de început în terapia celor doi hormoni. Din această cauză s-a simțit nevoia ameliorării proprietăților farmacodinamice ale acestor hormoni naturali prin modificări corespunzătoare ale moleculei, obținând noi produși activi, de sinteză.

S-au obținut derivați halogenați ai cortizonei și cortizolului; au fost preparați 1-dehidroderivați și prin transformarea celor doi hormoni naturali în hidroxiderivați, în special în 16 α -hidroxiderivați, cu realizarea ulterioară a produselor de tip triamcinolonă, s-a ajuns la produși activi.

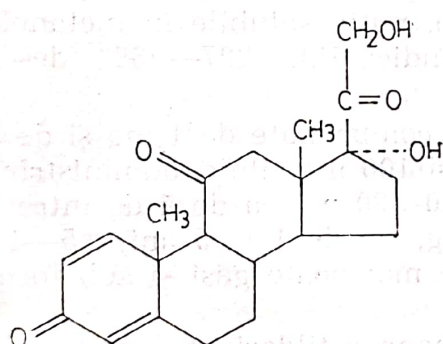
Superioritatea derivaților halogenați ai cortizonei și cortizolului a fost descoperită întâmplător. În operația de transformare a 11-epicortizolului în cortizol [93], s-a observat că unul din intermediarii obținuți, 9 α -bromocortizolul, în fapt o bromhidrină, posedă o treime din activitatea farmacodinamică a 21-monoacetilcortizonei. Cercetări exhaustive pe această serie au condus la constatarea conform căreia activitatea glucocorticoidă crește odată cu micșorarea greutății atomice a halogenului substituit, deci

derivaților fluorurați li se atribuie activitatea cea mai mare. Astfel 9 α -fluorocortizolul sau fluorohidrocortizona (Fludrocortizona), are o activitate de circa unsprezece ori mai mare decât monoaceticortizona. De asemenea substituirea cu fluor în pozițiile 12 sau 6 măresc considerabil activitatea glucocorticoidă și respectiv antiinflamatoare, comparativ cu mo-

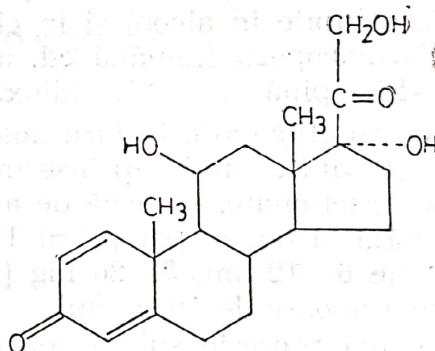


noaceticortizona. Din nefericire însă, cei mai activi derivați fluorurați obținuți dețineau și o puternică acțiune mineralocorticoidă provocând edeme, astfel că succesul a fost de scurtă durată.

În cadrul modificărilor efectuate în moleculele cortizonei și cortizolului s-a încercat transferul dublei legături din 4—5 în alte poziții ale ciclului A sau B, fără nici un rezultat pozitiv, toate încercările s-au soldat cu scăderea sensibilă a activității glucocorticoide sau chiar cu pierderea ei totală. Dubla legătură dintre atomii de carbon 1—2 din moleculele cortizonei și cortizolului a dus la prednisonă și respectiv la prednizolonă, ambele cu activitate antiinflamatorie mai puternică și cu acțiuni secundare mai reduse decât ale celor doi hormoni naturali din care derivă,



PREDNISONA



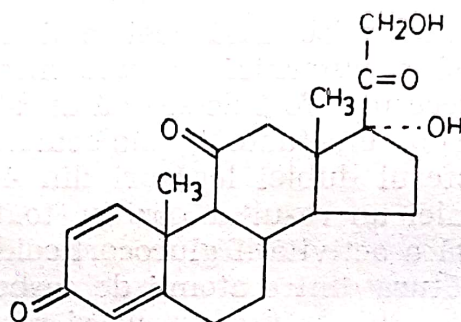
PREDNIZOLONA

realizându-se astfel un pas înainte în medicația antiinflamatorie. Este foarte important să menționăm că procesul de dehidrogenare s-a realizat sub influența unor microorganisme. Astfel, primele rezultate au fost obținute de colective conduse de Hershberg [94], întrebuintând o cultură de *Corynebacterium simplex*, bacterie grampozitivă. Alții au întrebuintat ciuperci din genul *Didymella* [94] (Wettstein) sau *Rhizopus* (*R. nigricans*) [94] (Lindner), sau culturi de bacili (*Bacillus sphaericus*) [97] (Stoodt) etc.

Faptul că, alături de hormonii sexuali sterolici, s-au găsit în urina femeii gravide și unii din metaboliții lor 16 α -oxigenați, cum sînt estriolul și 16 α -hidroxiestrona, metaboliți ai estradiolului, Δ^5 -pregnen-3 β , 16 α , 20 α -triolul, metabolit al progesteronei, a dat ideea urmăririi, transformării derivaților 16-oxigenați și în seria hormonilor secretați de suprarenale.

În felul acesta s-a obținut triamcinolona, înzestrată cu o puternică activitate glucocorticoidă și antiinflamatorie și, fapt important, lipsită de reacții secundare de retenție a ionilor de sodiu și de apă, proprii hormonilor din care provine. Triamcinolona a fost transformată [95] într-un 16α , 17α -acetal ciclic, cunoscut sub denumirea de triamcinolonacetamidă, cu puternică activitate tipică antiinflamatorie și antialergică. În formula acestui medicament, în urma modificărilor aduse, abia de mai seamănă cu formula cortizolului și drept consecință au apărut și proprietăți biologice mult îmbunătățite.

2.9.4.3.1.4.4. Prednisona (D.C.I., DR), Deltasona, Cortancil, Supercortil, 17α , 21-dihidroxipregna-1,4-dien,3,11,20-triona, este în realitate un

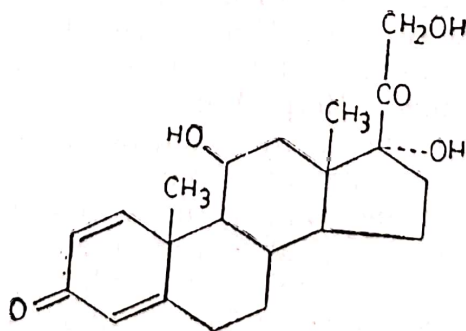


derivat al cortizonei, dehidrogenat între C_1 și C_2 deci o 1,2-dehidrocortizonă, cristale, P.t.=233—235°, $[\alpha]_D^{25} + 172^\circ$ (dioxan), foarte puțin solubile în apă, solubile în alcool și în cloroform, puțin solubile în metanol, dioxan. Farmacopeea Română ed. a IX-a indică P.t.=227—230° (desc.), iar $[\alpha]_D^{20} - 167^\circ$ până la $+ 175^\circ$ (dioxan).

Se condiționează, în țara noastră, în comprimate de 1 mg și de 5 mg, dozele obișnuite fiind cuprinse între 10 și 100 mg zilnic, administrându-se în doze fracționate, ca doză de atac, și 10—20 mg ca doză de întreținere; copiii până la un an pot primi 1—2,5 mg, cei de 1 la 5 ani, 2,5—10 mg, iar cei de 6—12 ani, 5—20 mg [123]. Se mai poate găsi și sub formă de suspensii apoase de 10 mg/ml.

Se mai prescrie sub formă de 21-monoacetilderivat acetat de prednisonă, Delcortin, $C_{23}H_{28}O_6$, cristale P.t.=226—232°, $[\alpha]_D^{25} + 186^\circ$ (dioxan).

2.9.4.3.1.4.5. Prednisolona (D.C.I.). Precortancil, Supercortizol Delta Cortef, 11β , 17α , 21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, $C_{21}H_{28}O_5$, cris-



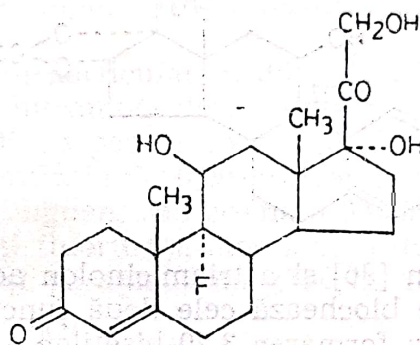
tale, P.t.=240—241° (desc.), $[\alpha]_D^{25} +102^\circ$ (dioxan), foarte puțin solubile în apă, solubile în alcool și în acetonă, puțin solubile în cloroform.

Este de cinci ori mai activă decât cortizona și provoacă reacții secundare de mai mică importanță.

Se poate întrebuința local în unguente 0,50%. Se utilizează sub formă de ester: acetat, hemisuccinat. 21-Monoacetilderivatul sau acetatul de prednisolonă, $C_{23}H_{30}O_6$, cristale P.t.=237—239° (desc.) se condiționează în tablete cu un conținut de 5 mg, sau în suspensii, 25 mg/1 ml. Se administrează 30 mg—50 mg/zi la început, apoi doza se reduce.

Succinatul de sodiu și de prednisolonă (hemisuccinatul de prednisolonă) se întrebuințează în același dozaj ca și acetilprednisolona.

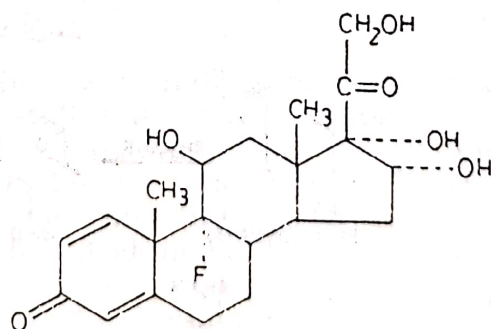
2.9.4.3.1.4.6. *Fluorocortizona (D.C.I.) Fluorocortona*, 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-preg-4-en-3,20-diona, $C_{21}H_{29}O_5F$, cristale, P.t.=260—262° (desc.), $[\alpha]_D^{23} +139^\circ$ (c=0,55 etanol de 45°).



FLUOROCORTIZONA

Se utilizează mai ales sub formă de derivat 21-monoacetilat, acetat de fludrocortizon. $C_{23}H_{31}O_6F$, cristale, P.t.=233—234°, $[\alpha]_D^{23} +123^\circ$ (c=0,64 în cloroform); se condiționează în unguente, în concentrație de 1%, precum și în unguente oftalmice. Este de zece ori mai activă decât cortizona.

2.9.4.3.1.4.7. *Triamcinolona (D.C.I.), Kenacort, Volon*, 9-fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, $C_{21}H_{27}O_6F$, cristale, P.t.=269—271°, $[\alpha]_D^{25} +75^\circ$ (acetonă).

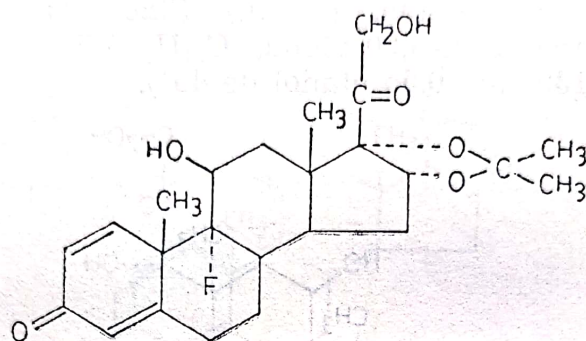


Acest medicament are o puternică activitate glucocorticoidă și anti-inflamatorie, grație prezenței funcțiunii 16 α -hidroxil, fiind total lipsit de proprietăți mineralocorticoide.

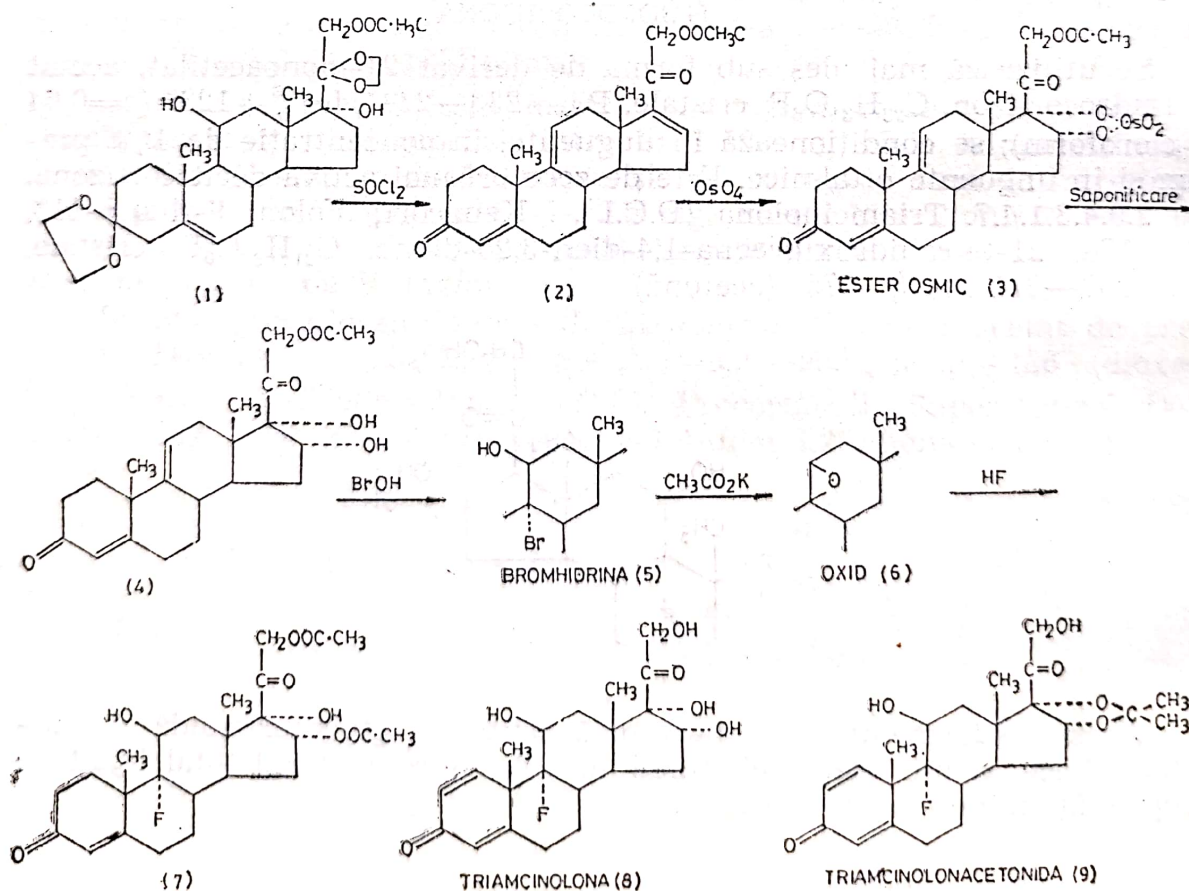
Se condiționează în comprimate de diferite doze: 1 mg, 2 mg, 4 mg și 8 mg. Se administrează în doze mai mici decât prednisolona: 3—48 mg/zi.

Curent se întrebunțează 16 α , 21-diacetilderivatul, C₂₅H₃₁O₈F, P.t.=186—188°, $[\alpha]_D^{25} + 22^\circ$ (cloroform), sub formă de soluție injectabilă a 25 mg/1 ml sau de sirop, 2 mg în 5 ml, de cremă și unguent, 0,10%.

2.9.4.3.1.4.8. Triamcinolon acetonida, Kenacort A, Volon A, 9 α -fluoro-11 β , 16 α , 17 α , 21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-diona, hormon de sinteză cristalizat, C₂₄H₃₁O₆F, P.t.=292—294°, $[\alpha]_D^{23} + 109^\circ$ (c = 0,75 cloroform). Utilizare topică în unguente și creme cu o concentrație de 0,1% și 0,025%, soluție, în aceleași concentrații. De asemenea se utilizează sub formă de aerosoli, 6,6 mg⁰/₀.



Sinteza triamcinolon [96] și a triamcinolon acetonidei [97] s-a realizat în felul următor: se blochează cele două funcții cetonă, din 3 și 20, ale acetilcortizolului prin formarea 3,20-bisetilencetalului (1) care, în pre-

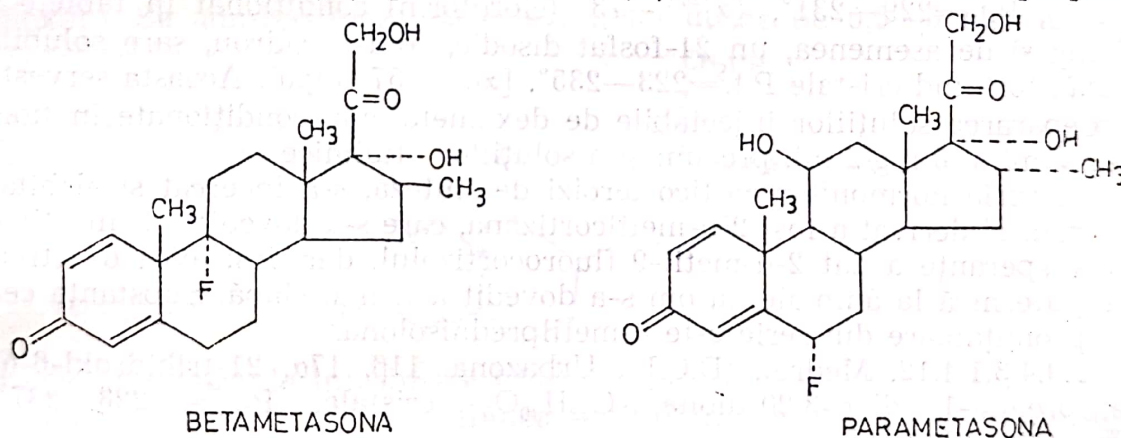


zența clorurii de tionil, în mediu de piridină, pierde cele două funcțiuni hidroxil din pozițiile 11 și 17, conducând, după deblocarea funcțiilor cetonă, prin saponificare în mediu de metanol și acid sulfuric și apoi acetilare, la 21-acetoxi- $\Delta^{4,9(11),16}$ -pregnatrien-3,20-diona (2). Prin acțiunea acidului osmic se formează esterul osmic (3) la dubla legătură 16—17, care, sub influența unei hidrolize blinde, trece în 16,17-diolul corespunzător (4) și apoi, prin acetilare selectivă, în 16,21-diacetilderivatul. Acesta, cu acidul hipobromos, trece în bromhidrina corespunzătoare (5) apoi în oxidul respectiv (6), și, într-o fază următoare, în 17,21-diacetil-9 α -fluoro-16 α -hidrocortizol (7). Se desacetilează, iar produsul obținut se supune acțiunii microorganismului *Corynebacterium simplex*, care efectuează deshidrogenarea și crearea dublei legături între 1—2, cu formare de triamicinolonă (8).

Prin transformarea 16 α , 17 α -diolului într-un 16 α , 17 α -acetal ciclic se obține triamicinolonacetona, cu o puternică acțiune tipică antiinflamatoare și antialergică.

Se administrează intraarticular în doze de 2,5—15 mg, iar ca doză de întreținere, 40—80 mg intramuscular, o dată pe săptămână [124]. Se condiționează sub formă de suspensie apoasă, în fiole, de 10 mg/ml sau suspensie-spray, în concentrație de 0,007%. De asemenea, sub formă de tablete a 1, 2, 4 și 8 mg, unguent sau cremă a 0,025% [124].

Printre alți derivați fluorurați, menționăm încă doi dintre cei mai activi, betametasona (I) și parametasona (II), cu formule foarte apropiate,



care se deosebesc prin poziția radicalului metil și a atomului de fluor; la amândouă produsele, radicalul metil se găsește în poziția 16, în betametasonă în poziția β , iar în parametasonă în α . În primul produs atomul de fluor este în poziția 9 α , iar în cel de al doilea în 6 α .

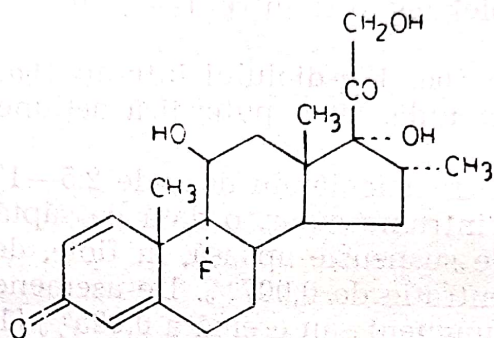
2.9.4.3.1.4.9. Betametasona (D.C.I.), 9 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona, $C_{22}H_{29}O_5F$, cristale, P.t.=231—234° (desc.), $[\alpha]_D^{25} +108^\circ$, derivat foarte activ care se administrează per oral, în doze relativ mici: 2—4 mg zilnic, în doze masive se poate prescrie între 20 și 50 mg. Se condiționează în comprimate, conținând 0,5 mg substanță activă. Ca derivați cităm: 21-acetatul, $C_{24}H_{31}O_6F$, P.t.=205—208°, $[\alpha]_D^{25} +140^\circ$ (cloroform).

17-valerianatul, $C_{27}H_{37}O_6F$, Celestan V, Betneval și fosfatul disodic

respectiv, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, care se condiționează în fiole injectabile cu un conținut de 4 mg substanță activă, și în soluție oftalmică de 0,1%.

2.9.4.3.1.4.10. Parametasona, Haldrona, 6 α -fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona, $C_{22}H_{29}O_5F$, se administrează oral în doze obișnuite de 6—12 mg, în doze forte de 50 până la 250 mg, sub formă de 21-acetil parametasona (D.C.I.); tablete a 2 mg, cremă și unguente 0,05%.

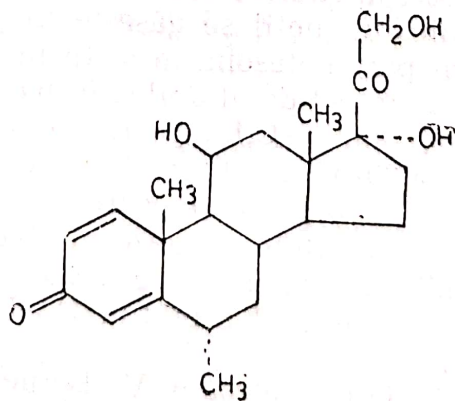
2.9.4.3.1.4.11. Dexametasona (D.C.I.), Decadron, 9-fluoro-11 β , 17 α , 21-trihidroxi-16 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-diona, $C_{22}H_{29}O_5F$, cristale, P.t. 262—264°, $[\alpha]_D^{25} + 77,5^\circ$ ($c = 1$, în dioxan), puțin solubile în apă, solubile în etanol, acetonă, cloroform. Este izomer cu betametasona.



S-au preparat un 21-monoacetilderivat, Dexamethasonum aceticum (D.C.I.), P.t.=229—231°, $[\alpha]_D^{25} + 73^\circ$ (cloroform) condiționat în tablete a 0,5 mg și de asemenea, un 21-fosfat disodic, solu-decadron, sare solubilă în apă, formînd cristale P.t.=223—235°, $[\alpha]_D + 57^\circ$ (apă). Aceasta servește la prepararea soluțiilor injectabile de dexametasonă, condiționate în fiole a 4 mg/ml și 8 mg/2 ml, precum și a soluțiilor oftalmice.

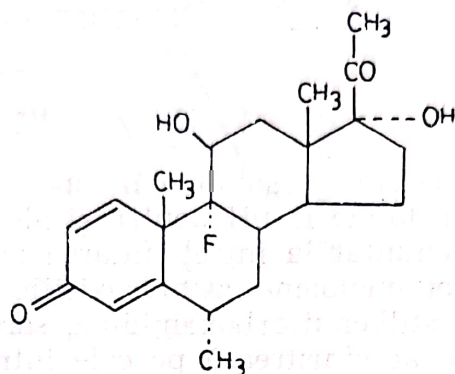
În seria hormonilor corticosteroizi de sinteză, s-a încercat și alchilarea; primul derivat a fost 2- α -metilcortizona, care s-a dovedit a fi inactivă. Multe speranțe a dat 2- α -metil-9-fluorocortizolul, dar deși avea o activitate puternică la animale, la om s-a dovedit a fi mai slabă. Substanța cea mai promițătoare din serie este 6-metilprednisolona.

2.9.4.3.1.4.12. Medrol, (D.C.I.), Urbazona, 11 β , 17 α , 21-trihidroxi-6- α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona, $C_{22}H_{30}O_5$, cristale, P.t. = 228—237°, $[\alpha]_D^{20} + 83^\circ$ (dioxan).



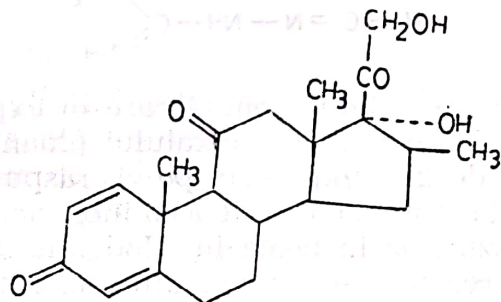
Se condiționează în tablete, se administrează în doze de 20 la 40 mg, iar derivatul 21-acetilat, Depomedrol, cristale, P.t. = 205—208°, $[\alpha]_D^{20} + 101^\circ$ (dioxan), în suspensie apoasă, 40 mg/ml.

2.9.4.3.1.4.13. Fluorometolona, 9 α -fluoro-11 β , 17 α -dihidroxi 6 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-diona, produs cristalizat, P.t. = 292—303°, $C_{22}H_{29}O_4F$,



al cărui derivat 17 α -acetilat este un glucocorticoid înzestrat cu activitate progestativă și antitumorală, inhibând, la animale, cancerul mamar experimental, iar în cazul bolnavelor s-a obținut, în clinică, regresii comparabile cu acelea determinate de hormonii androgeni.

2.9.4.3.1.4.14. Betalona, 16 β -metilprednisona, 17 α , 21-dihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,11,20-triona, cristale P.t.=200—205°, $[\alpha]_D + 200^\circ$ (dioxan). Se administrează pe cale orală în doze de 0,5—5 mg, în doze

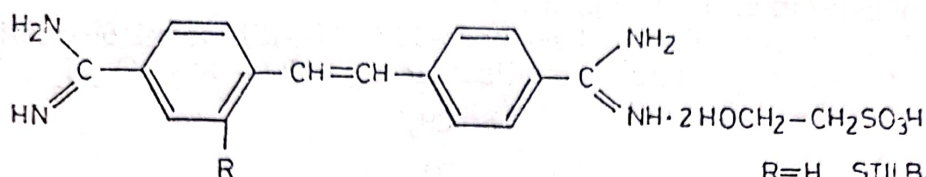


fracționate, doza de întreținere fiind de 0,6—1,2 mg zilnic; 700 μ g de betalona sînt echivalente cu acțiunea antiinflamatorie a 5 mg prednisonă. Se condiționează în tablete de 500 μ g. Se întrebuițează derivatul 21-acetilat, $C_{24}H_{30}O_6$, P.t.=232—235° $[\alpha]_D + 210^\circ$ (dioxan), ca și fosfatul sodic de betametasonă. Ambii derivați se administrează în doză obișnuită de cîte 3 mg. Derivatul acetilat se întrebuițează în doză de 0,75—6 mg, în injecții intraarticulare, cu o cantitate egală de fosfat sodic de betametasonă [124].

2.9.4.4. **Alte produse.** Există un număr important de agenți antitumoral care, fie că nu se pot încadra în clasificarea adoptată, fie că nu au o întrebuințare curentă, am considerat totuși că pot fi menționați.

2.9.4.4.1. *Derivați de antimoniu.* Se cunosc un număr important de combinații organice cu antimoniu, cu valoare de medicament în combaterea tripanozomiazăi. Dintre acestea, cîteva au fost reținute din grupul diamidinelor, și întrebuițate în terapia cancerului.

2.9.4.4.1.1. Stilbamidina (D.C.I.), isetionatul de stilmabidină (D.C.I.) disetionat de 4,4'-stilbendicarboxiamidină, $C_{20}H_{28}O_8N_4S_2$, cristale, P.t.

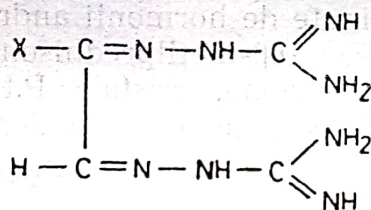


R=H STILBAMIDINA

R=OH HIDROXISTILBAMIDINA

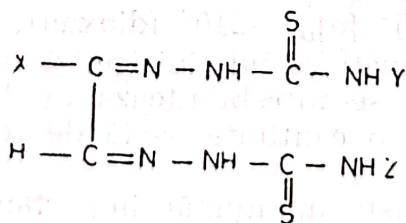
290° (desc.), sensibile la lumină, solubile în apă, mai puțin în metanol, stabile în mediu acid, instabile la pH neutru și alcalin. Din cauza toxicității sale ridicate s-a renunțat la întrebuințarea acestui produs, înlocuit în tratamentul diferitelor mieloame cu hidroxistilbamidina (D.C.I.), diisetonat de 2-hidroxi-4,4' stilbendicarboxiamidina, sare de di(β-hidroxietansulfonat, produs care se administrează pe cale intravenoasă și are o toxicitate mai mică decât a stilbamidinei.

2.9.4.4.2. *Derivați ai glioxalului.* Sînt guanildihidrazone ale glioxalului (X=H) sau ale metilglioxalului (X=CH₃).



Cu toate că au dat rezultate promițătoare în experimentările pe animale, la om, în administrarea metilglioxalului (guanildihidrazonei), pe cale intravenoasă, în doza de 2 mg/kg corp, pe zi, răspunsurile favorabile au fost limitate numai la tratamentul leucemiilor acute mieloblastice; de asemenea, în unele cazuri, și în boala lui Hodgkin, s-au obținut rezultate mulțumitoare. Totuși reacțiile secundare diferite, cutanate, digestive, metabolice — în special în hipoglicemie — impun prudență la administrare.

Foarte mulți derivați ai glioxalului și metilglioxalului au fost sintetizați, dintre care menționăm bis(tiosemicarbazonele) de tip:

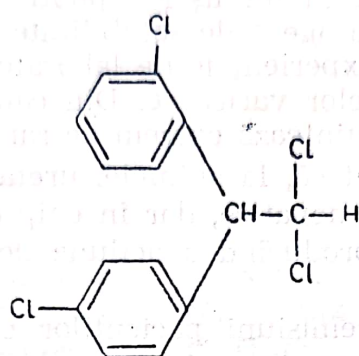


X=Y=Z=H X=CH₃ Y=Z=H

X = $\begin{array}{c} C_2H_5O \\ \diagup \\ CH \\ \diagdown \\ H_3C \end{array}$ Y=Z=H X=Y=CH₃ Z=H

și alți derivați. Majoritatea sînt activi în neoplasmul experimental, netrecînd însă bariera clinică.

2.9.4.4.3. *Derivat al DDT-ului.* 1,1-Dicloro-2-(o-clorfenil)-2-(p-clorfenil)-etanul, produs care s-a dovedit a fi activ în cancerul corticosupra-

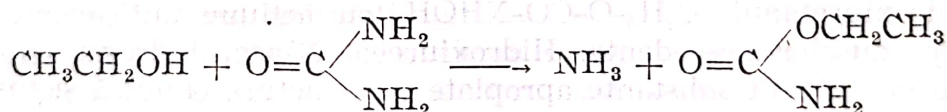


1,1-DICLOR-2-(O-CLORFENIL)-
-2-(p-CLORFENIL)-ETAN

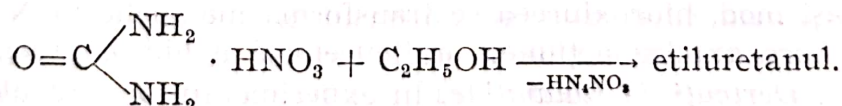
renalei, cristale, P.t.=76—78°, solubile în etanol, tetraclorură de carbon, izooctan. Se administrează zilnic, pe cale orală, 200 mg/kg corp, timp de 4—8 săptămîni, timp după care doza se poate reduce. Se pot observa în timpul tratamentului tulburări gastrointestinale, însoțite sau nu de depreziuni psihice.

2.9.4.4.4. *Derivați de uree.*

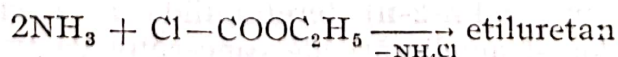
2.9.4.4.4.1. Uretanul, Etiluretanul, carbamatul de etil, $C_3H_7O_2N$ sau $NH_2CO-OC_2H_5$, cristale, P.t. = 48—50°, P.f. = 182—184°, sublimabile la 103°/54 mmHg, extrem de solubile în apă, alcool, cloroform și alți solvenți organici. Este incompatibil cu substanțele alcaline și acide, cu antipirina, cloralulhidrat, camforul, mentolul, salolul, timolul. Se poate obține prin mai multe metode. Astfel prin încălzirea ureei și alcoolului sub presiune:



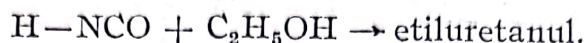
Se mai poate obține din nitratul de uree și alcool etilic, prin încălzire între 115 și 130°:



De asemenea, din amoniac și cloroformiat de etil:



Se mai prepară din izocianat de potasiu și alcool etilic în prezență de acid clorhidric:



Inițial s-a întrebuințat ca un ușor hipnotic și foarte slab diuretic, în doze de 1 la 3 g, apoi ca agent de solubilitate pentru multe substanțe și ca un bun anestezic în experiențele de laborator. Împreună cu chinina servește la sclerozarea venelor varicoase. Din cauza reacțiilor secundare, acest medicament se întrebuințează extrem de rar.

Studii recente au arătat că, la animale, uretanul accentuează creșterea tumorilor pulmonare și hepatice, dar în chip ciudat, încetinește creșterea tumorilor specifice, producând o acțiune distructivă asupra leucocitelor.

Etiluretanul produce remisiuni pacienților cu leucemie mielocitică, când este administrat de trei ori pe zi câte un gram, în tablete enterosolubile. Reacțiile secundare sînt: grețuri și anorexie, ceea ce împiedică un tratament de mai lungă durată.

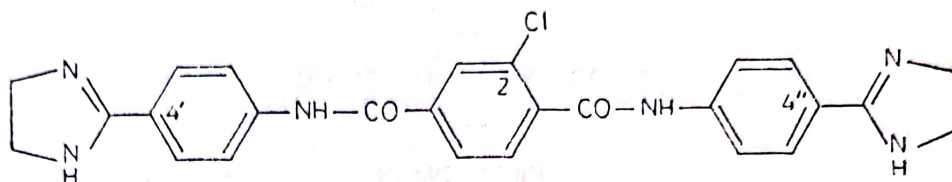
2.9.4.4.4.2. Hidroxiureea, $\text{CH}_4\text{O}_2\text{N}_2$ sau $\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$, cristale, P.t. 133—136°, foarte solubile în apă și în alcool, la cald; substanță cu care s-au obținut unele rezultate bune în leucemii, în special în leucemia mieloidă cronică. Se administrează pe cale orală sau intravenoasă, în doze de 10—25 mg/kg zilnic.

Administrarea unor doze de 100—200 mg/kg, la iepuri, în 24 ore, determină o anemie normocitară, o descreștere în plasmă a fierului transportat și reducerea acestuia în hematii. Anemia constatată a fost reversibilă, avînd loc o promptă revenire la normal, după oprirea administrării medicamentului. Acțiunea favorabilă în leucemia mielogenă se explică prin depresiunea activității măduvei osoase, avînd drept rezultat micșorarea eritropoiezei și hemoliza hematiilor, ceea ce a dus la limitarea întrebuințării hidroxiureei [110].

Se mai pot menționa N-acetilhidroxiureea, $\text{CH}_3\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$ și N-hidroxiuretanul, $\text{C}_2\text{H}_5-\text{O}-\text{CO}-\text{NHOH}$, cu acțiune anticanceroasă similară produselor precedente. Hidroxiureea, N-acetilhidroxiureea și N-hidroxiuretanul sînt substanțe apropiate ca structură chimică și toate trei interferează cu sinteza ADN-ului; este surprinzător însă că uretanul nu are această proprietate, ceea ce permite să se presupună că este metabolizat în N-hidroxiuretan, substanță considerată a fi forma activă a uretanului. În același mod, hidroxiureea se transformă metabolic în N-hidroxiuretan, fapt care explică acțiunea antileucemică a hidroxiureei.

2.9.4.4.5. *Derivați de ftalanilide*. În experimentul pe animale, această categorie de substanțe, mult studiate, au dat rezultate promițătoare în leucemia L 1210, ca și în alte tumori maligne. În clinică, numai derivatul 2-cloro-4',4''-di-(2-imidazolin-2-il) tereftanilida a determinat regresivitatea limfosarcomelor și ameliorări ale cancerului de tip Burkitt. În ca-

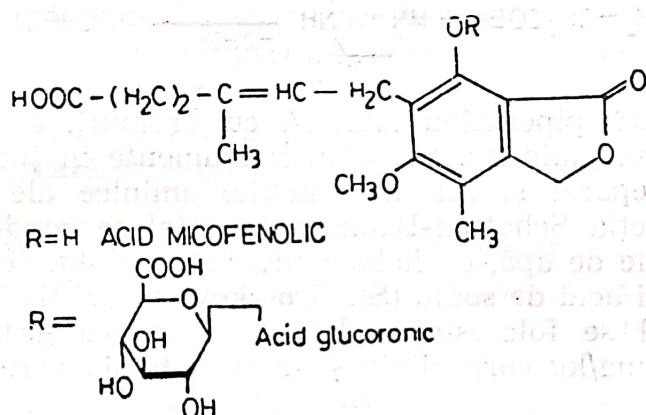
zuri de leucemie acută activitatea acestui produs este fără însemnătate. Rezultatele, în cazurile amintite, au fost obținute după administrarea



2-CLOR-4',4''-DI-(2-IMIDAZOLIN-2-IL) TEREFTANILIDA

a 4—8 mg/kg corp pe zi din această substanță, dar toxicitatea foarte ridicată nu permite întrebuințarea ei curentă.

2.9.4.4.6. Acidul micofenolic, acidul 6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-ftalanil)-4-metil-4-hexenoic, $C_{17}H_{20}O_6$, antibiotic produs de o ciu-

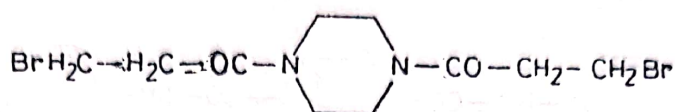


percă, *Penicillium brevi-compactum* [111]; cristale, P.t.=141°, solubile în apă caldă, insolubile în apă rece, solubile în alcool, mai puțin în eter și cloroform, greu solubile în benzen și toluen. Produsul poate inhiba dezvoltarea de tumori transmisibile ale rozătoarelor, în special limfosarcomele șoarecelui. Acest antibiotic prezintă o particularitate curioasă, fiind poate unica printre substanțele anticanceroase, și anume administrat unui animal, produsul este imediat inactivat, dar unele celule din tumorile solide produc o enzimă, capabilă să reactiveze antibioticul, care distruge celulele tumorale. Acidul micofenolic nu este activ în leucoze, deoarece leucocitele nu secretă enzima corespunzătoare pentru a-l reactiva.

Acidul micofenolic este incapabil de a traversa membrana celulară și de aceea concentrația intercelulară de acid liber depinde de proporția hidrolizei glucuronidei de către β -glucuronidază. Este secretat inițial în bilă și excretat prin urină și pe cale digestivă. Singurul metabolit pus în evidență la om și la unele animale de laborator — șoarece, șobolan, iepure — este glucuronida acidului micofenolic [112].

2.9.4.4.7. Derivați de piperazină.

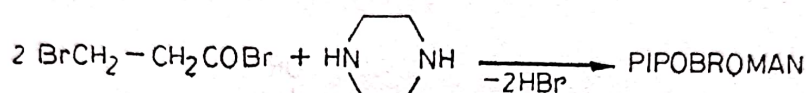
2.9.4.4.7.1. Pipobroman, Vercit, 1,4-bis(3-bromopropionil) piperazina, $C_{10}N_2O_2Br_2$.



PIPOBROMAN

Acest compus este primul reprezentant al unei noi clase de produși chimici cu o astfel de structură, folosiți ca agenți antitumorali. S-au preparat prin sinteză derivați conținând clor sau iod, dar, dintre toți, pipobromanul, derivat bromurat, s-a dovedit a fi cel mai activ.

Se poate prepara conform reacției următoare:



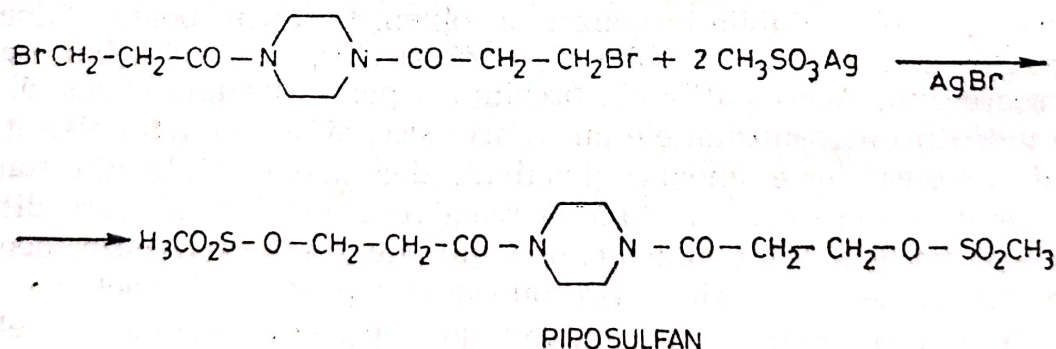
Se condensează piperazina anhidră cu bromura de brompropionil, în mediu de benzen anhidru. Se obțin randamente în jur de 80% [4].

S-au mai preparat și acilind funcțiile aminice ale piperazinei cu cloruri acide (reacția Schotten-Baumann); astfel se condensează piperazina, cu 6 molecule de apă, cu halogenura haloacidului respectiv, în prezența carbonatului acid de sodiu (St. Groszkowski) [113].

Pipobromanul se folosește în leucemia cronică granulomatoasă în doze de 1,5—2,5 mg/kg corp zilnic și în policitemia vera, 1 mg/kg corp pe zi.

Se condiționează sub formă de comprimate de 10 și 25 mg.

2.9.4.4.7.2. Puposulfanul, N,N'-bis-(3-bromopropionil)-piperazina, cristale, P.t. = 175—177°, preparat conform reacției:



Se tratează N,N'-bis-(3-bromopropionil)-piperazina (pipobroman) cu metansulfonatul de argint. Se obține piposulfanul cu un randament de 55% [114].

Acest compus se folosește în leucemii.

2.9.4.4.8. *Enzyme*. L. Asparaginaza este o enzimă cu acțiune anticerceroasă, controlată atât pe animale cât și în clinică, pe oameni.

S-a observat că serul de cobai inhibă creșterea transplantelor de limfosarcom, la șoarece și șobolan. Cercetându-se compoziția serului s-a demonstrat, prin electroforeză, că factorul antitumoral din serul de cobai era L-asparaginaza [115]. Apoi, s-a separat din *Escherichia coli* o L-asparaginază, formată din doi componenți, dintre care numai unul, denumit EC-2, avea o certă activitate antileucemică. A urmat studiul clinic al acestei enzime și, pentru prima dată, s-a obținut o remisiune completă într-un caz de leucemie limfatică acută.

2.9.4.4.8.1. L-Asparaginaza este o pulvere albă, cu o relativă stabilitate, la 5° este stabilă timp de 60 zile, la 25° nu-și pierde activitatea în decurs de 10 zile.

Activitatea acestei enzime se exprimă în unități internaționale (UI), iar fiolele pot conține cantitatea de enzimă corespunzătoare la 10.000 UI sau la 2.000 UI.

Toxicitatea L-asparaginazei s-a testat pe șoarece prin administrare intravenoasă de 1.000.000 UI/kg; în aceste condiții se constată fenomene toxice fără gravitate, dispnee și crampe; la ciine, în doza de 10.000 UI/kg corp, fenomenele sînt mai severe, hipertensiune, vărsături, diaree, hemostază în diferite organe. La administrarea intraperitoneală de enzimă, cobaiul se sensibilizează și, după trei săptămîni, prezintă fenomenul de șoc anafilactic.

De obicei, se administrează bolnavilor, pe cale intravenoasă, zilnic sau la două zile, 200—800 UI/kg corp, iar doza maximă este de 2.000 UI/kg corp zilnic. Doza de întreținere, după eventuale remisiuni, 50 UI/kg corp pe zi.

În unele cazuri, luate în cercetare, s-au obținut remisiuni complete la circa 35% din leucemicii studiați, administrîndu-li-se între 400 la 800 unități/kg, zilnic, în două injecții cotidiene, dozele variînd de la 6000 la 19000 de unități pe zi de L-asparaginază, însă numărul bolnavilor studiați a fost prea redus — 27 leucemici, din care 15 în faza vizibilă a maladiei, cu 5 vindecări complete — pentru a putea generaliza procentul de vindecări menționat mai sus [117].

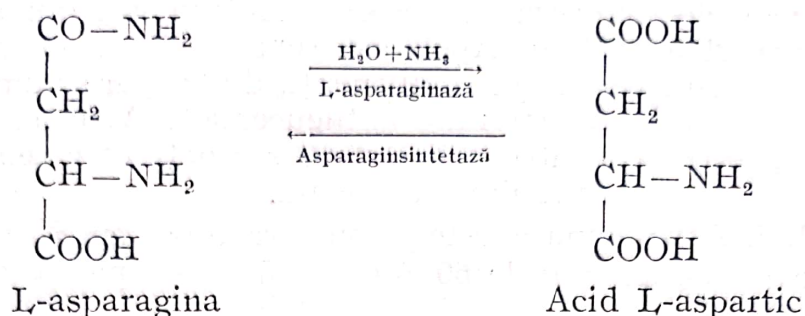
Cantitatea de enzimă se dizolvă în cel mult 250 ml soluție de glucoză, care se administrează bolnavului, parenteral, încet. Durata unui tratament este de trei săptămîni.

Indicațiile clinice ale acestui medicament sînt: leucemia acută, limfoame maligne.

L-Asparaginaza se extrage astăzi dintr-o cultură de *Escherichia coli* (L. T. Mashburn, J. C. Wriston, 1964) [116].

Modul de acțiune al L-asparaginazei diferă total de acela al citostaticelor cunoscute — substanțe alchilante, antimetaboliți, antibiotice, alcaloizi etc., pentru că în timp ce acestea atacă acizii nucleici, ARN și ADN, enzima inhibă schimbările celulare și deci dezvoltarea celulei. Într-adevăr, celulele tumorale suferă de o lipsă de L-asparagină, aminoacid

esențial pentru formarea proteinelor, hidrolizată de enzimă în acid L-aspartic:

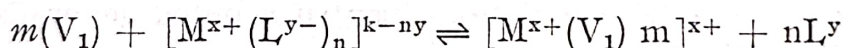


Cum în celule nu se găsește suficientă asparaginsintetază pentru a reface L-asparagina, celulele tumorale mor. Pe de altă parte este de reținut acțiunea specifică a acestei enzime, legată de metabolismul L-asparaginei, care nu este necesară și esențială decât celulei canceroase. Prin această specificitate L-asparaginaza se deosebește de celelalte citostatice, care nu cruță celula normală.

2.9.4.4.9. *Combinatii coordinative cu acțiune anticanceroasă.* Studiul moleculelor complexe în chimie este foarte dezvoltat, constituind un vast capitol cu variate aplicații. Relațiile între combinațiile complexe și medicamente s-au studiat mai puțin, iar acțiunea moleculelor complexe în combaterea cancerului s-a cercetat și mai puțin. Totuși, de cîțva timp, literatura de specialitate indică date din ce în ce mai numeroase, problema căpătînd o extindere remarcabilă, cu unele rezultate promițătoare; o serie de combinații coordinative dovedindu-se active în combaterea cancerului.

Majoritatea cercetărilor asociază activitatea anticanceroasă a complexilor sintetizați cu activitatea antivirotică, considerînd cancerul de origine virotică, fapt nedemonstrat pînă astăzi în mod definitiv.

După acești autori, complexii citostatice formează un echilibru cu virusul, concretizat prin următoarea ecuație [118]:

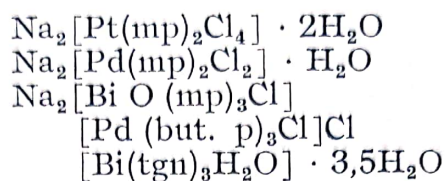


în care V_1 = virus; M = ion metalic; L = ligand; m, n = numărul de molecule de virus și ligand; x, y = sarcina metalului, respectiv a ligandului.

Conform acestor cercetători, virusul ar intra în competiție pentru ionul metalic cu ligandul, printr-o reacție de echilibru, ionul metalic blocînd, prin complexare, centrele active ale virusului. Din punct de vedere chimic, virusurile conțin aminoacizi, ei însuși agenți potențiali de complexare. S-ar putea trage concluzia că un complex activ în bolile neoplazice ar trebui să prezinte activitate în aproape toate infecțiile virotice. Această acțiune nespecifică, de un caracter atît de general, nu corespunde faptelor reale.

Kirschner și colaboratorii [118] prepară prin sinteză un număr de complecși, folosind liganzi care prezintă, sub formă necomplexată, o ac-

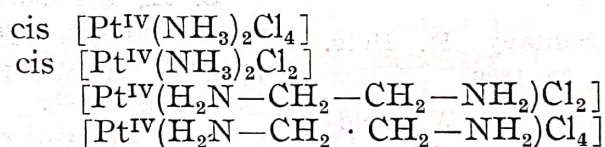
țiune citostatică:



în care: mp = 6 mercaptopurină, but.p. = butiltiopurină; tgn = tio-guanină.

Acești complecși au fost activi în adenocarcinomul 755 și sarcomul 190. Ligandul respectiv fiind un anfinimetabolit, acționează ca un vector, dirijind complexul spre țesuturile cu metabolism intens, deci spre tumoare. La nivelul acesteia, complexul s-ar putea să prezinte o penetrabilitate deosebită față de a ligandului liber, datorită modificării balanței sistemului hidrofil-lipofil, care ar favoriza pătrunderea în celulă a complexului care prin disociere ar pune în libertate ligandul și metalul, potențându-și reciproc acțiunea. Aceste observații pot constitui o explicație mai reală a activității complecșilor.

Rosenberg și Van Camp au sintetizat o serie de complecși ai platinei care prezintă o acțiune citostatică puternică [119];



Aceste combinații coordinative s-au dovedit active în sarcomul 180 și leucemia L 1210, la șoarece.

Deocamdată, atât prepararea combinațiilor coordinative, în vederea obținerii de medicamente cu acțiune citostatică, cât și studiul activității lor biologice posibile, se găsesc la început, Problema este în atenție și se așteaptă trecerea acestor complecși din stadiul bioexperimental în cel clinic.

În lupta contra cancerului s-a remarcat că asociația a două medicamente, de obicei ciclofosfamida administrată împreună cu un reprezentant al antimetaboliților, conduce la rezultate mai bune decât tratamentul unic, fapt constatat și în tratamentul tuberculozei, în care terapia asociată este obligatorie.

Lucrări recente — 1974 și 1975 [122] — pun în valoare cu mai multă pregnanță tendința categorică spre terapie combinată.

Astfel, Spiers și colab. [120] studiază în mod comparativ acțiunea diferitelor asociații de medicamente, în tratamentul leucemiei granulocitice cronice: în tratamentul unic cu busulfan pacienții au murit după 170 de săptămâni de la începerea administrării medicamentului; la administrare de steroizi și mercaptopurină se obține rar răspuns satisfăcător; de asemenea, nu s-au obținut remisiuni complete în tratamentul cu prednisonă și vincristină. S-a încercat și un tratament cu 7—8 medica-

mente: tioguanină, daunorubicină, citarabină, metotrexat, prednisolonă, ciclofosfamidă, vincristina, cu sau fără L-asparaginază — tratament denumit TRAMPCO (L), care produce răspunsuri neașteptat de satisfăcătoare, cu o medie de supraviețuire de mai mult de nouă luni, și în leucemia granulocitică cronică, conduce, în mod rapid și progresiv, la o ameliorare sensibilă a stării bolnavului.

Canellos și colaboratorii [121] instituie un tratament ciclic combinat, pe timp de 20 de zile, în combaterea cancerului de sân. Astfel, în prima și în a opta zi se administrează 60 mg/m² de metotrexat și 700 mg/m², intravenos, 5-fluorouracil. Concomitent, timp de 14 zile, se administrează ciclofosfamidă, 100 mg/m², și prednisonă, 40 mg/m², pe cale orală, apoi pauză timp de 14 zile și, după 28 de zile, se reîncepe tratamentul ciclic. Rezultatele sînt bune: 17 din cei 25 de pacienți (68%) răspund bine, obținându-se 7 remisiuni complete. Toxicitatea a fost inițial hematologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Santavy F., Pharm. Acta Helveticae, 1950, 25, 248.
2. Reichstein T., Santavy F., Helv. Chim. Acta, 1950, 33, 1606.
3. Mandell L., Montcreif J. W., Goldstein J. H., Tetrahedron, 1963, 19, 2025—2030.
4. Moncrief J. W., Heller K. S., Cancer Research, 1967, 27, 1500—1502.
5. Bruice T. C., Benkovič C., vol. I. New York, ed. Benjamin W. A. Inc., 1966, in Moncreif, J. W., Heller, K. S., loc. cit.
6. Jencks W. P., Biochim, Biophys, Acta, 1957, 24, 227—228.
7. Jencks W. P., Carrivolo J., J. Biol. Chem., 1959, 234, 1272—1279.
8. Ehrlich J., Anderson L. E., Coffey G. L., Hillegas A. B., Knudsen M. P., Kopsell H. J., Kohberger D. L., Oyaas J. E., Nature, 1954, 173, 72.
9. Bartz Q. R., Elder C. C., Frohardt R. P., Fusari S. A., Haskell T. H., Johannessen D. W., Ryder A., *ibid.*, 1954, 173, 72.
10. Anderson L. E., Ehrlich J., Sun S. H., Burkholder P. R., Antibiot. Chemother., 1956, 6, 100.
11. Dion H. W., Fusari S. A., Jakubowski Z. L., Zora J. G., Bartz Q. R., J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 3075.
12. Ehrlich J., Coffey G. L., Fischer M. W., Hillegas A. B., Konberger D. L., Machamer H. E., Rightsel W. A., Roegner F. R., Antibiot. Chemother., 1956, 6, 487.
13. Moore J. A., Dice J. R., Nicolaides E. D., Westland R. D., Wittle E. L., J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 2884.
14. De Wald H. A., Moore A. M., *ibid.*, 1958, 80, 3941.
15. Nicolaides, E. D., Westland, R. D., Wittle E. L., *ibid.*, 1954, 76, 2887.
16. Waksman S. A., Woodruff H. B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1940, 45, 609, in Burger, A., ed. II-a, vol. 1, p. 737.
17. Brockman H., Grubhofer N., Naturwiss., 1950, 37, 494.

ANTIBIOTICE —

Nr. crt.	Denumirea :		Capsule	Comprimate	Drajeuri	Fiole	Ovule	Pulvere injectabile în flacoane sterile
	Comună internațională (D.C.I.)	Românească, sinonime :						
0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	Acide fusidique	Acid fusidic, Fucidina	—	0,200 g	—	Sol. 5%	—	—
2	Amoxiciline	Amoxicilină	0,250 g	—	—	—	—	—
3	Ampiciline	Ampicilină ; Penbritin ; Binotal ; Pentrexyl	0,250 g	—	—	—	—	0,250 g 0,500 g
4	Azidamphenicol	Azidamfenicol ; Azidoamphenicol ; Leukomycin N (Bayer)	—	—	—	—	—	—
5	Bacitracine	Bacitracină	—	solubile de 250—1000 U	—	—	—	50.000 U
6	Benzathine, Benzylpeniciline	Moldamin ; Extencilline.	—	—	—	—	—	600.000 UI 1.200.000 UI
7	Carbenicilline	Carbenicilină	—	—	—	—	—	1 g ; 5 g.
8	Carbomycine	Carbomicină ; Magnamycin	—	—	0,100 g 0,250 g	—	—	—
9	Carfecilline		Gelati-noase de : 0,250 g 0,500 g	0,250 g 0,500 g	Entero-solubile de 0,250 g 0,500 g	—	—	—
10	Cefacetrile	Cefacetril ; Celospor.	—	—	—	—	—	1 g ; 4 g
11	Cefalexine	Cefalexină ; Ceporex ; Palitrex.	0,250 g 0,500 g	—	—	—	—	—

FORME FARMACEUTICE

Pulvere pentru suspensie orală	Pulvere antiseptică	Sirop	Soluție uz intern	Soluție uz extern	Spray	Suspensie	Supozitoare	Unguent	Fabricat în R.S.R.	Condiționat în R.S.R.
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
-	-	-	-	-	-	-	-	2% + acetat de hidrocortizon 1%		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	Colir 100 mg/ 10 ml	-	-	-	-		
-	-	-	-	Erine 200 U/ml +0,5% Efedrină	-	-	-	Oftalmic 500 U/g		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
0,125 g/5 ml 0,250 g/5 ml 0,500 g/t ml	-	0,250 g/ml	0,100 g/ml	-	-	-	-	-		

Nr. crt.	Denumirea:		Capsule	Comprimate	Drajeuri	Fiole	Ovule	Pulvere injectabilă în flacoane sterile
	Comună internațională (D.C.I.)	Românească, sinonime :						
0	1	2	3	4	5	6	7	8
12	Cefaloridine	Cefaloridină ; Ceporan.	—	—	—	—	—	0,250 g 0,500 g 1,000 g
13	Cefalotine	Cefalotină	—	—	—	—	—	1,000 g ; în perfuzii 4 g
14	Cefapirine	Cefapirină ; Cefadyl ; Cefatrex	—	—	—	—	—	0,500 g 1,000 g 4,000 g
15	Cefazoline	Cefazolină ; Kefzol.	—	—	—	—	—	0,500 g 1,000 g 2,000 g
16	Chloramphenicol	Cloramfenicol	0,125 g 0,250 g	—	0,125 g 0,250 g	—	—	—
17	Chloramphenicol pantothenate	Cloramfenicol pantotenat	+	—	—	—	—	—
18		Cloramfenicol palmitat	—	—	—	—	—	—
19		Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu	—	—	—	—	—	lg. cloramfenicol bază
20	Chlortetracycline	Clortetraciclină Aureomycină	0,050 g 0,100 g 0,250 g	—	—	—	—	—
21	Clemizole penicilline	Clemizol Penicilină	—	—	—	—	—	200.000 U+ 100.000 Pen.G. 800.000 U+ 200.000 Pen.G.
22	Clindamycine	Clindamicină Sobelin	0,150 g	—	—	—	—	—
23	Cloxacilline	Cloxacilină	0,250 g	—	—	—	—	0,250 g 0,500 g

Pulvere pentru suspensie orală	Pulvere antiseptică	Sirop	Soluție uz intern	Soluție uz extern	Spray	Suspensie	Supozitoare	Unguent	Fabricat în R.S.R.	Condiționat în R.S.R.
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	+	0,250g	-		
-	-	-	-	-	-	5%	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	3%	0,100 g/4 ml	0,100 g/ml	pic. pt. ochi, pic. pt. urechi pic pt. nas 0,5%	-	5%	-	3% ; ung. of- talmic : 0,5%		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

Nr. crt.	Denumirea:		Capsule	Comprimate	Drajeuri	Fiole	Ovule	Pulvere injectabilă în flacoane sterile
	Comună internațională (D.C.I.)	Românească, sinonime:						
0	1	2	3	4	5	6	7	8
24	Colistine	Colistin Colimycin	—	250.000 UI				500.000 UI 1.000.000 UI
25	Demethylechlor-tetracycline	Demetilclor-tetracilină	0,150 g	—	—	—	—	—
26	Dicloxaciline	Dicloxacină	0,125 g 0,250 g	—	—	—	—	0,125 g 0,250 g 0,500 g
27	Doxycycline	Doxicilină Vibramycin.	0,100 g	—	—	—	—	0,100 g
28	Erythromycine	Eritromicină Iloticină	—	—	0,100 g 0,250 g	—	—	—
29		Erythromycin Estolate Ilosona	—	—	0,125 g	—	—	—
30		Etilsuccinat de Eritromicină Erythromycin Ethylsuccinate Erythroped.	—	—	—	—	—	—
31		Lactobionat de Eritromicină Erythromycin lactobionate	—	—	—	—	—	300.000 UI
32	Erythromycin propionate	Propionat de Eritromicină	—	0,200 g	—	—	—	—
33	Fenbenicilline	Fenbenicilină	—	0,125 g	—	—	—	—
34	Gentamicine	Gentamicină Garamycin	—	—	—	0,040 g/ml	—	—
35	Griseofulvine M	Greiseofulvină	—	0,125 g	—	—	—	—
36	Hetacilline	Hetacilină	0,250 g 0,500 g	—	—	—	—	0,250 g 0,500 g 1,000 g

Pulvere pentru suspensie orală	Pulvere antiseptică	Sirop	Soluție uz intern	Soluție uz extern	Spray	Suspensie	Supozitoare	Unguent	Fabricat în R.S.R.	Conditionat în R.S.R.
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
—	—	—	—	—	—	—	—	—		+ (capsule)
—	—	1,5%	—	—	—	—	—	—		
—	—	0,125 g/10 ml	—	—	—	—	—	—	+	
—	—	1%	—	—	—	—	—	—		+ (capsule)
—	—	—	—	—	—	—	—	1% ; Unguent oftalmic 0,5%	+	
—	—	—	—	—	—	—	—	—		
0,200 g/5 ml	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	—		
—	—	—	—	—	—	—	—	0,1%		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
0,125 g/5 ml	—	—	—	—	—	—	—	—		

Nr. crt.	Denumirea:		Capsule	Comprimate	Drajeuri	Fiole	Ovule	Pulvere injectabilă în flacoane sterile
	Comună internațională (D.C.I.)	Românească, sinonime:						
0	1	2	3	4	5	6	7	8
37	Kanamycine	Kanamycină Resistomicină	0,500 g	0,250 g	—	+	—	0,500 g 1,000 g
38	Lincomycin	Lincomycină Lincocină	0,250 g 0,500 g	—	—	1, 2 și 10 ml. solu- ție 0,30 g/ml	—	—
39	Metacycline	Metaciclina Rondomicină	0,150 g 0,300 g	—	—	—	—	—
40	Meticilline	Meticilina Celbenină	0,250 g 0,500 g	—	—	—	—	0,250 g 0,500 g 1,000 g
41	Nafcilline	Nafcilina Unipen	0,250 g	—	—	—	—	0,500 g
42	Neomycine	Neomicina Negamicină	—	0,500 g	—	—	—	—
43	Novobiocine	Novobiocină	0,250 g	0,250 g	—	—	—	—
44	Nystatine	Stamicină	—	—	500.000 UI	—	0,03 g/ovul	—
45	Oleandomycine	Oleandomicina	0,100 g 0,250 g	—	—	—	—	0,200 g 0,500 g
46	Oxacilline	Oxacilina	0,100 g 0,250 g	—	—	—	—	0,250 g 0,500 g
47	Oxytetracycline	Oxitetraciclina Terramicină	0,050 g 0,100 g 0,250 g	—	—	0,100 g 0,250 g 0,500 g	—	—



Pulvere pentru suspensie orală	Pulvere antiseptică	Sirop	Soluție uz intern	Soluție uz extern	Spray	Suspensie	Supozitoare	Unguent	Fabricat în R.S.R.	Condiționat în R.S.R.
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
—	—	—	—	—	—	—	—	—		+ (pulvere inj. în flac. ste- rile)
—	—	—	—	—	—	—	—	—		
—		1,5% 60 ml	—	—	—	—	—	—		+ (capsule)
0,125 g/5 ml	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+ (pulvere inj. în flac. ste rile)
—	—	—	—	—	—	—	—	—		
—	—	—	—	—	—	—		0,5%		+
—	—	0,125 g/5 ml	—	—	—	—	—	—		+ (compr.)
100.000 UI/ml	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
—	—	—	—	—	—	—	—	—		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
—	3%	0,1 g/4 ml		0,100 g/ml Sol. pt. ochi 0,5% Pt. urechi 0,5% Pt. nas 0,025%	0255 g/ 60 ml.	5%	0,02 g/2 g	3% + polimi- xină 10.000 UI Oft. 0,5%	+	+ (spray, supozi- toare)

Nr. crt.	Denumirea:		Capsule	Comprimate	Drajeuri	Fiole	Ovule	Pulvere injectabilă în flacoane sterile
	Comună internațională (D.C.I.)	Românească, sinonime:						
0	1	2	3	4	5	6	7	8
48	Paromomycine	Paromomicină	0,250 g	—	—	—	—	0,500 g
49	Penicillamine	Penicilamină	0,150 g	0,300 g	—	—	—	1,23 g corespunzător la 1 g. bază
50		Penicilină G potasică ; Penicilline G potassium	—	—	—	—	—	200.000 UI 400.000 UI 1.000.000 UI 5.000.000 UI
51		Penicilină G sodică ; Penicilline G sodium	—	—	—	—	—	400.000 UI 1.000.000 UI 5.000.000 UI
52		Procain-Penicilină ; Efitard ; Penicillin G Procain	—	—	—	—	—	300.000 UI + 100.000 UI Penicilin G
53	Pheneticilline	Feneticilină Broxil	—	0,125 g	—	—	—	—
54	Phenoxyethylpenicilline	Penicilină V Penicillin V	—	200.000 U.I	—	—	—	—
55	Pivampicillin	Pivampicilină	0,175 g 0,350 g	—	—	—	—	—
56	Polymyxine B	Polimixină	—	250.000 UI	—	—	—	0,050 g
57	Pristinamycine	Pristinamicină Pyostacine	—	0,250 g	—	—	—	—
58	Propicilline	Propicilină	—	0,420 g 0,700 g	0,035 g 0,140 g 0,280 g	—	—	—
59	Rifampicine	Rifampicină Rifadin	0,150 g	—	—	—	—	—
60	Ristocetine	Ristocetină	—	—	—	—	—	0,500 g

Pulvere pentru suspensie orală	Pulvere antiseptică	Sirop	Soluție uz intern	Soluție uz extern	Spray	Suspensie	Supozitoare	Unguent	Fabricat în R.S.R.	Condiționat în R.S.R.
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
-	-	1,5 g/60 ml	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		+
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Nr. crt.	Denumirea:		Capsule	Comprimate	Drajeuri	Fiole	Ovule	Pulvere injectabilă în flacoane sterile
	Comună internațională (D.C.I.)	Românească, sinonime:						
0	1	2	3	4	5	6	7	8
61	Rolitetracline	Rolitetracilină Solvocillin	—	—	—	—	—	0,300 g 0,350 g
62	Spectinomycine	Spectinomycină Trobicin	—	—	—	—	—	2 4 gg;
63	Spiramycine	Spiramicină Rowamycin	—	0,250 g	—	—	—	—
64	Streptomycine	Streptomicină	—	—	—	—	—	1,000 g
65		Strepancil	—	—	—	—	—	0,80 g sulfat 0,20 g panto- tenat de streptomi- cină
66		Strevital	—	—	—	—	—	1 g sulfat de streptomi- cină + vita- mine-ami- noacizi
67	Tetracycline	Tetracilină Achromicin	0,250 g	—	0,125 g 0,250 g	—	—	0,250 g 0,500 g
68		Tetracilină complex	—	—	—	—	—	—
69	Tri-acetyl- leandomycine	Tri-acetil-o- leandomycină	0,125 g 0,250 g	—	—	—	—	—
70	Tyrothricine	Tirotricină	—	—	—	—	—	—
71	Vancomycine	Vancomycină	—	—	—	—	—	0,500 g
72	Virginiamycine	Virginiamycină	—	—	0,250 g	—	—	—

LEGENDA

- ⊕ Forme farmaceutice al căror dozaj nu s-a găsit în literatura consultată.
- + Produsul respectiv este fabricat în R.S.R.
- + Produsul respectiv este condiționat în R.S.R.; dacă nu este condiționat sub toate formele farmaceutice din tabel ale antibioticului respectiv, specificăm formele sub care se condiționează la noi în țară.

Pulvere pentru suspensie orală	Pulvere antiseptică	Sirop	Soluție uz intern	Soluție uz extern	Spray	Suspensie	Supozitoare	Unguent	Fabricat în R.S.R.	Condiționat în R.S.R.
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	0,500g 1,000g	1% și Unguent oftalmic		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
-	3%	2,5%/60 ml	-	10%	-	oft. ule- ioa- să 1% /6 ml	-	3% Oftalmic 1%	+	+(caps. draj. ung.)
10% te- traciclină bază + vitamine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
0,250 g/5 ml	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	0,02%		
-	-	-	-	-	-	-	-	-		
-	-	-	-	-	-	-	-	0,1%		

INDEX ALFABETIC

- ABOB, 577
 7-ACA, 338
 p-Acetaminobenzaldehidtio-semicarbazonă, 426
 Acetarsol, 486, 516
 N₁-Acetil-p-aminobenzensulfonamidă, 115
 2-Acetilamino-5-nitrotiazol, 490
 Acetilcortizol, 735
 16-Acetil-3,11,16-trihidroxi-4,8,10,14-tetrame-
 til-17-(1'-carboxi-izohept-4'-eniliden)-ciclo-
 pentanperhidrofenantren, 295
 Acid 3-acetilamino-4-hidroxifenilarsenic, 486
 Acid 5-amino-6-(7-amino-5,8-dihidro-6-metoxi-
 -5,8-dioxo-2-chinolil)4-(2-hidroxi-3,4-dimeto-
 xifenil)-3-metilpicolinic, 701
 Acid 7-aminocefalosporanic, 338
 Acid (±)-2-amino-3-(p-fluorfenil)-propionic, 573
 Acid 4-aminofolic, 660
 Acid L-2-amino-4-(guanidino-oxi)-butiric, 585
 Acid aminometansulfonic, 587
 Acid 6-aminopenicilanic, 167, 169
 Acid 4-aminopteroilaspatic, 664
 Acid antifolic, 660
 Acid p-bis(2-cloretil)-aminofenil-butiric, 613
 Acid 3-bis(2-cloretil)-amino-4-metil-benzoic, 614
 Acid boric, 38
Acidum boricum, 38
 Acid carbamidofenilarsonic, 487
 Acid cetochoaulmoogric, 442
 Acid chaulmoogric, 442
 Acid 7-cianacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-
 -4-carboxilic, 350
 Acid N-{p-[(2,4-diamino-6-pteridilmetil) ami-
 no]-benzoi}-glutamic, 660
 Acid p-(N.N-diclorosulfamil)benzoic, 26
 Acid 1-etil-1,4-dihidro-6,7-metilendioxi-4-oxo-
 chinolincarboxilic, 86
 Acid 1-etil-7-metilnaftiridin-4-ceto-3-carboxi-
 lic, 85
 Acid p-(α-etoxi-p-fenilfenacilamin)-benzoic, 575
 Acid 7-(fenilamino-acetamido)-cefalospora-
 nic, 346
 Acid 7-(fenilamino-acetamido)-3-metil-Δ³-
 cefemcarboxilic, 345
 Acid filicic, 557
 Acid flavaspidic, 557
 Acid fusidic, 295, 586
 Acid gorlic, 442
 Acid helvolic, 319
 Acid hidnocarpic, 442
 Acid o-hidroxibenzoic, 70
 Acid 6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-5-
 ftalanil)-4-metil-4-hexenoic, 747
 Acid 7-iod-8-hidroxichinolin-5-sulfonic, 485
 Acid 7-D(-)mandelamido-3-(1-metil-1H-tetra-
 zol-5-il-tiometil)-cefem-4-carboxilic, 349
 Acid metansulfonic, 637
 Acid 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-
 7-[2(1H-tetrazol-1-il)-acetamido]-3-cefem-
 4-carboxilic, 347
 Acid micofenolic, 747
 Acid nalidixic, 85
 Acid 6-(2,2,5-oxo-4-fenil-1-imid-azolidinil)-pe-
 nicilanic, 173, 190
 Acid oxolinic, 86
 Acid para-aminosalicilic, 422
 Acid 7-(parahidroxifenilaminoacetamido)-
 cefalosporanic, 351
 Acid 5-p-(2-piridilsulfamoil)-fenilazosalicilic, 139
 Acid 7-(4-piridiltio)-acetamido-cefalosporanic, 351
 Acid salicilic, 70
Acidum salicylicum, 70
 Acid 7-(2-tienilmetilacetamido)-3-(1-piridil-
 metil)-Δ³-cefem-4-carboxilic, 343
 Acid 7-(tiofen-2-acetamido)-cefalosporanic, 344
 Acid tolidindisazoic-1-amino-8-naftol-3,6-
 disulfonic, 496
 Acid xenozoic, 575
 Acriflavină, 78
 Acrihină, 476
 Acromicină, 241
 Actamer, 536
 ACTH, 555
 Actinomicină D, 587
 Actinomicine, 686
 Actinospectacină, 362
 1-Adamantanamină, 578
 Adrenocorticotrophormon, 555
 Adriamicină, 693
 Adriblastină, 693
Aethacridini lactas, 79
Aethacridinum lacticum, 79
 Afridol violet, 495
 Alanozină, 642
 Albaciclina, 354
 Albamicină, 354

- Albastru de metilen, 81, 465
 Albastru de tripan, 496
 Albucid, 115
 N-Alchil-N-nitrozouree, 641
Alcoholum, 53
 Alcool etilic, 53
 Alcopar, 554
 Aldehidă formică, 59
 Aldinamidă, 417
 Aldosulfonă, 445
 Amantadină, 578, 587
 Ambilhar, 488, 564
 Amfomicină, 381, 500
 Amfostat, 526
 Amfotericină, 499, 526
 Amicacină, 310
 Amida acidului pirazin 2-carboxilic, 417
 Amidazin, 413
 2-[N-(2-Amidinoetil)-carbamoil]-5-iminopiro-
 lidină, 586
 Aminitrozol, 490
 1-Aminoadamantan, 578
 4-Amino-6-[(2'-amino-6-metil-4'-pirimidinil)-
 amino]-1-metil-chinaldină, 499
 Aminoanfol, 664
 p-Aminobenzen sulfonamidă, 97, 109
 p-Aminobenzen sulfonilguanidină, 135
 p-Aminobenzen sulfoniltioureă, 114
 p-Aminobenzen sulfoniluree, 114
 D(-)- α -Aminobenzilpenicilină, 182
 D(-)- α -Amino-p-hidroxibenzilpenicilină, 186
 3-Amino-4-hidroxifenilarsinoxid, 515
 D-4-Amino-3-izoxazolidinonă, 414
 2-Amino-6-mercaptopurină, 667
 p-Aminometilbenzen sulfonamidă, 138
 3'-(α)-Amino-p-metoxihidrocinamamido-3'-
 desoxi-N,N-dimetiladenozină, 688
 Aminopterina, 660
 4-Aminosalicilat de izoniazidă, 392
 Aminosidină, 317
 7-(3-Amino-2',3',6'-tridesoxi-D-lixohexapira-
 nosil)-oxi-9-glicolol-5,7,8,9,10,12-hexahidro-
 -6,9,11-trihidroxil-4-metoxinaftacen-5-12-
 -dionă, 693
 Amodiachină, 474
 Amoxicilină, 186
 Amoxil, 186
 Ampicilină, 172, 182
 Amprolium, 505
 Ancilină, 180
 Androstendiol, 709
 N₁,N₁-Anhidro-bis(α -hidroxietil)-biguanid
 (clorhidrat), 577
 N₁,N₁-Anhidro-bis(β -hidroxietil)-biguanid
 (clorhidrat), 538
 Anhidro-3-hidroximercuri-4-nitro-o-crezol, 46
 Anhidrometilencitrat de metamină, 90
 Antimoniât de N-metilglucamină, 501
 Anti-3-nitro-2-furaldoximă, 535
 Antramycină, 702
 Apă oxigenată, 31
 Ara-C, 672
 1(β -D-Arabinofuranosil)-citozină, 672
 Aralen, 470
Argenti colloidalis, 48
Argenti nitras, 47
Argenti proteinas, 49
Argenti vitellinas, 49
Argentum colloidal, 48
Argentum nitricum, 47
Argentum proteinicum, 49
Argentum vitellanicum, 49
 Argint coloidal, 48
 Argirol, 49
 Aristamidă, 120
 Arsfenamină, 513
 Arsobal, 493
 Ascaridol, 545
 L-Asparaginază, 749
 Asterol, 536
 Atebrină, 476, 558
 Atrican, 491
 Aureomicină, 239
 Azaserină, 684
 Azatioprină, 666
 6-Azauridină, 587
 Azidoamfenicol, 220
 Azobisclorformamidină, 26
 Azocloramină, 26
 Azopirină, 139
 Azotat de argint, 47
 Azotiperită, 606
 Azulfidină, 139
 Bacitracine, 370
 Badional, 114
 Baicilină, 181
 Bairena, 123
 Bayer-205, 497, 556
 BB-K8, 310
 BCNU (NSC 409962), 641
 Befenium, 554
 Belocilină, 165
 Benzatinpenicilină G, 164
 Benzen sulfonamidă, 24
 Benzen sulfoncloramidă, 24
 Benzenstrol, 721
 2-Benzimidazolil-fenilcarbinol, 586
Benzylpenicillinum benzathenicum, 164
Benzylpenicillinum procainicum, 163
 Betalonă, 743
 Betametasonă, 741
 Betneval, 741
 Biborat de sodiu, 39
 2-Bifenililpenicilină, 180
 Bilamid, 91
 Binotal, 182

- Biomicină, 239
 BI-P 1322, 351
 Bis(*m*-aminobenzoil)-*m*-amino-*p*-metil-benzoil-1-naftilamino-4,6,8-trisulfonat)-carbamidă, 497
 1,3-Bis(4-amino-2-metil-6-chinilil)-uree, 498
 1,4-Bis(3-bromopropionil)-piperazină, 748
 N,N'-Bis(3-bromopropionil)-piperazină, 748
 1,6-Bis(2'-cloretilamino)-1,6-didesoxi-D-manitol(diclorhidrat), 628
p-Bis(2-cloretil)-aminofenilalanină, 616
 1-Bis(2-cloretil)-amino-1-oxo-2-aza-5-oxa-fosforidină, 619
 5-Bis(2'-cloretil)-aminouracil, 618
 Bis(2-cloretil)-metilamină, 611
 1,3-Bis(2-cloretil)-1-nitrozouree, 641
 5(4)-[Bis(cloretil)-1-triazeno]-imidazol-4(5)-carboxamidă, 655
 Bis (3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-sulfură, 65
 2,7-Bis(dimetilamino)-fenotiazină, 81
 Bis-dimetil-ditiocarbamat de zinc, 531
 2,5-Bis(etilenimino)-3,6-bis(proxi)-1,4-benzo-chinonă, 633
 Bis (β -hidroxietansulfonat) de *p,p*-(pentametilendioxi)-dibenzamidină, 494, 502
 3,4-Bis(*p*-hidroxifenil)-2,4-hexadien, 722
 3,4-Bis(*p*-hidroxifenil)-3-hexen, 717
 1,6-Bis(metansulfonil)-D-manitol, 638
 1,4-Bis(metilsulfonil-oxi)-butan, 638
 Bismosal, 517
 Bismut subnitric, 555
Bismuthi subnitras, 555
Bismuthum nitricum basicum, 555
 1,4-Bis-D(3-oxoizoxazolidinil-iminometil)-benzen, 417
 1,4-Bis(triclorometil)-benzen, 565
 Bistrimat, 518
 Bitionol, 65, 536
 Bitin, 536
 BL-640, 351
 Bleocină, 697
 Bleomicine, 697
 Borat de fenilmercur, 45
 Borax, 39
 BRL-2039, 179
 BRL-2333, 186
 BRL-3475, 189
 Brocilină, 181
 5-Brom-4'-clorsalicilanilidă, 534
 Bromhidrat de chinină, 462
 Bromocet, 77
 Bromură de cetilpiridiniu, 77
 Bromură de cetiltrimetilamoniu, 77
 Bromură de cetrimoniu, 77
 Broxil, 181
 Bruneomicină, 701
 Buchinolat, 505
 Buclosamidă, 532
 Buquinolate, 505
 Busulfan, 638
 N-Butil-4-clorsalicilamidă, 532
 Butomelidă, 430
 Cabimicină, 490, 530
 Calomel, 43
 Camochină, 474
 Canavanină, 585
 Candicidină, 527
 Capreomicină, 388, 419
 Caprilat de zinc, 531
 Caproat de 17 α -hidroxiprogesteronă, 727
 Caprocol, 549
 Carbamat de etil, 745
 Carbanilide, 447
 Carbarsonă, 487
 Carbencilină, 187
 Carbomicină, 289
 α -Carboxibenzilpenicilină, 187
 Carboximetilmercapto-benzenstibonat de calciu, 502
 Carfecilină, 189
 Catenulină, 317
 Catomicină, 354
 CCNU(NSC-95441), 641
 Cealysin, 633
 Cefacetril, 350
 Cefalexină, 345
 Cefaloglicină, 346
 Cefaloridină, 343
 Cefalosporină C, 323
 Cefalosporină P, 586
 Cefalosporine, 319
 Cefalotină, 344
 Cefamandol, 349
 Cefamedin, 347
 Cefapirină, 351
 Cefazolin sodium, 347
 Celbenină, 176
 Celestan V, 741
 Celiomicină, 420
 Ceporan, 343
 Ceporex, 345
 Ceporin, 343
 Ceprin, 77
 Cetavlon, 77
 Chinacrină, 476
 Chinapiramină, 499
 Chinină, 455
 Chiniofon, 485
 8-Chinolol, 68
 N₁-(2-Chinoxanilin)-sulfamidă, 503
Chloraminum B, 24
 Cianură de mercur, 518
 CIBA-32644-Ba, 488, 564
 Cibazol, 110
 Ciclofosamidă, 619
 Cicloheximidă, 584, 587
 Ciclomycină, 241

- Cicloserină, 388, 414, 448
 Cifoform, 87
 Cilag-61, 633
 Cinamat de n-butil, 554
 Ciproteronă, 705
 Ciren B, 720
 Citarabin, 672
 Citosar, 672
 Citostop, 638
 Citosulfan, 638
 Citozinarabinozid, 587, 672
 Clafen, 619
 Clemizolpenicilină, 165
 Clioquinol, 87, 532
 Clor, 20
 Clorambucil, 613
 Cloramfenicol, 208
 Cloramidura de mercur, 42
 Cloramine, 23
 Clorazodină, 26
 1-p-Clorbenzil-2-metilbenzimidazol, 539
 Clorchinaldol, 89
 7-Clor-6-demetil-tetracilină, 276
 7-Clor-4-(4'-dietilamino-1-metil-butilamino)-3-metilchinolină, 475
 7-Clor-4-(3-dietilaminometil-4'-hidroxifenilamino)-chinolină, 474
 1-(2-Cloretıl)-3-ciclohexil-1-nitrozouree, 641
 1-(2-Cloretıl)-3-nitro-1-nitrozoguanidină, 642
 1-(2-Cloretıl)-3-(trans-4-metilciclohexil)-1-nitrozouree, 641
 1-(p-Clorfenil)-4,6-diamino-2,2-dimetil-1,2-dihidro-s-triazină, 504
 5-(p-Clorfenil)-2,4-diamino-6-etil-pirimidină, 504
 N₁-p-Clorfenil-N₃-izopropilbiguanid, 479
 3-(2-Clorfenil)-5-metil-4-izoxazolilpenicilină, 178
 p-Clorfenol, 64
 Clorhidrat bazic de chinină, 461
 Clorhidrat de chinină, 461
 Clorhidrat neutru de chinină, 461
 6-Clor-17-hidroxil-1 α ,2 α -pregna-4,6-dien-3,20-dionă, 705
 5-Clor-7-iod-8-hidroxichinolină, 87, 532
 7-Clor-4-(1'-metil-4'-dietil-amino)-butilamino-chinolină, 470
 Clormetină, 611
 Clormetin-N-oxid, 612
 N-(2'-Clor-4'-nitrofenil)-5-clorsalicilamidă, 558
 Clorochină, 470
 2-Cloro-4', 4"-di-(2-imidazolin-2-il)-tereftalidă, 746
 3-(2'-Cloro-6'-Fluorofenil)-5-metilizoxazolilpenicilină, 179
 Cloroguanid, 479
 Cloroimidazol, 539
 Cloromicetină, 208
 Clorotrianisen, 723
 7-Cloro-2', 4, 6-trimetoxi-6'- β -metilspiro [(benzofuran-2-(3H)-1',2'-ciclohexen] -3,4'-dionă, 520
 Clorotris (p-metoxifenil)-eten, 723
 Clortetracilină, 239, 262, 448
 Clorură de 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)-metil]-2-picolinium, 505
 Clorură de benzalconiu, 76
 Clorură de benzetoniu, 77
 Clorură de 2,7-bis(dimetilamino)-fenotiazină, 81
 Clorură de cetilpiridiniu, 77
 Clorură de dimetilbenzilalchil-amoni, 76
 Clorură de dimetilbenzil-2-[2'(p-1",1",3",3"-tetrametil-butıl-fenoxil)-etoxi]-etilamoni, 77
 Clorură de mercur, 41, 43
 Clorură de metilrozaniolină, 80, 552
 Clorură de metiltionină, 81
 Clorură de tetrametiltionină, 81
 Clorură de var, 23
 Clorură de zinc, 50
 Cloxacilină sodică, 178
 Colargol, 48
 Colcemid, 678
 Colchicină, 675
 Colchicozid, 679
 Colimicină, 379
 Colistină, 379
 Coloton, 91
 Conesină, 485
 Conteben, 426
 Cortancil, 738
 Cortizol, 735
 Cortizon, 555, 730
 Cortril, 735
 Crezoli, 66
 Criptociclină, 177
 Crotilidenizoniazidă, 440
 Crotoniazidă, 440
 Cuprenil, 190
 Cuprii sulfas, 51
 Cuprobam, 531
 Cuprum sulfuricum, 51
 Dactin, 27
 Dagenan, 110
 Dapsonă, 443
 Daraprim, 481
 Daunomicină, 691
 Daunorubicină, 691
 Davosin, 131
 DBD, 629
 DBM, 629
 DDS, 443
 Debenal, 116
 Debenal U, 118
 Decadron, 742
 Decahidro-4a,7,9-trihidroxi-2-metil-6,8-bis(metilamino)-4H-pirano[2,3b][1,4]-benzodioxin-4-onă, 362

- Degranol, 628
 2-Dehidroemetină, 484
 Delta Cortef, 738
 Deltasonă, 738
 Demecolcină, 678
 Demetilciclină, 276
 Demetilclortetraciclină, 276
 2-Demetilcolcin-2-glucopiranozid, 679
 Derivat 606, 513
 -N-Desacetiltiocolchicină, 678
 6-Desoxi-5-hidroxitetraciclină, 277
 2-Desoxi-2-(3-metil-3-nitrozoureido)-D-glucopiranoză, 702
 Dexametasonă, 742
 Diafenilsulfonă, 443
 2,4-Diamino-5-p-clorfenil-6-etil-pirimidină, 481
 4,4'-Diaminodifenilsulfonă, 443
 3,3'-Diamino-4,4'-dihidroxi-arseno-benzen-N, N'-dimetil-sulfonat de sodiu, 514
 3,3'-Diamino-4,4'-dihidroxi-arseno-benzen-N-metilen-sulfoxilat de sodiu, 513
 4,2'-Diamino-5'-tiazolilsulfonă, 445
 2-p(4,6-Diamino-s-triazin-2-il-amino)-fenilhidroximetil-1,3,2-ditiarsolină, 493
 N-(4,6-Diamino-s-triazin-2-il)-arsenilat disodic, 494
 Diamtazol, 536
 Diazil, 120
 o-Diazoacetil-L-serină, 684
 6-Diazo-5-oxo-L-norleucină, 685
 N,N-Dibenziletilendiaminodipenicilină G, 164
 1,6-Dibromo-1,6-didesoxi-D- α -dulcitol, 629
 1,6-Dibromo-1,6-didesoxi-D-galactitol, 629
 1,6-Dibromo-1,6-didesoxi-D-manitol, 629
 Dibromodulcitol, 629
 2,7-Dibromo-4-hidroximercuri-fluoresceină, 46
 D.I.C., 655
 Dicloramină T, 25
 2,5-Dicloranilină-3-izopropiliminofenazină, 448
 3-(2', 6'-Diclorfenil)-5-metil-4-izoxazolilpenicilină, 178
 1,1-Dicloro-2-(o-clorfenil)-2-(p-clorfenil)-etan, 745
 1,3-Dicloro-5,5-dimetilhidantoină, 27
 3,5-Dicloro-2,6-dimetil-4-piridinol, 505
 Diclorofen, 64, 558
 5,7-Dicloro-2-metil-8-hidroxichinolină, 89
 Dicloxacină sodică, 178
 6,8-Didesoxi-6-trans-(1'-metil-4'-propil-L-2'-pirolidincarboxamido)-1-metiltio-D-eritro- α -D-galacto-octopiranozid, 305
 N₁N₆-Di(3,4-diclorbenzil)-biguanidină, 538
 Dienestrol, 722
 1-Dietilaminoetil-amino-4-metil-tioxantonă, 563
 Dietilcarbamazină, 551
 1-Dietilcarbamoil-4-metil-piperazină, 551
 α,α' -Dietil-4'-metoxi-4-stilbenol, 721
 Dietilstilbestrol, 717
 4,4'-Di-(p-etoxifenil)-tiouree, 430, 447
 4,4'-Dietoxitiocarbanilidă, 430
 Difencilină sodică, 180
 Dihidrostreptomycină, 448
 1,3-Dihidroxi-benzen, 66
 1,4-Dihidroxi-benzen, 67
 p,p'-Dihidroxi-m,m'-diaminoarsenobenzen, 513
 2,2'-Dihidroxi-5,5'-diclorodifenil-metan, 64
 4,4'-Dihidroxi- α,β -dietilstilben (difosfat), 720
 Di-(β -hidroxietansulfonat)de 4,4'-stilbendicarboxamidină, 502
 2,2'-Dihidroxi-3,3',5,5',6,6'-hexaclorodifenil-metan, 65
 17 α , 21-Dihidroxi-16 β -metil-pregna-1,4-dien-3, 11, 20-trionă, 743
 17 α , 21-Dihidroxi-pregna-1,4-dien-3, 11, 20-trionă, 738
 17 α , 21-Dihidroxi-pregn-4-en-3, 11, 20-trionă, 730
 Diiodhidroxichinolină, 486
 Diiodochin, 486
 Diisetonat de 2-hidroxi-4,4'-stilben-dicarboxamidină, 744
 Diisetonat de 4,4'-stilbendicarboxamidină, 744
 4,4'-Di-(izoamiloxi)-tiocarbanilidă, 428
 Dimazol, 536
 Dimercaptopropanol, 40
 2-Dimetilamino-6--(β -dietilaminoetoxi)-benzotiazol (diclorhidrat), 536
 7-Dimetilamino-6-dimetil-6-desoxitetraciclină, 279
 D-Dimetilcisteină, 190
 Dimetil-ditiocarbamat de cupru, 531
 3-[2-(3,5-Dimetil-2-oxociclohexil)-2-hidroxietil]-glutarimidă, 584
 4,6-Dimetil-2-pirimidinol, 504
 5(4)-[3, 3-Dimetil-1-triazeno]-imidazol-4(5)-carboxamidă, 655
 2,6-Dimetoxibenzamidopenicilină, 176
 2,6-Dimetoxifenilpenicilină, 176
 N₁-(5, 6-Dimetoxi-4-pirimidil)-sulfanilamidă, 446
 4,4-Dinitrocarbanilidă, 504
 Dipropionat de dietilstilbestrol, 720
 Disulfiram, 535
 Dopan, 619
 Doxyciclină, 277
 Doxorubicină, 693
 Dulana, 123
 E-39, 633
 Eleudron, 110
 Eliminoxy, 554
 Elkosină, 120

- Emetic, 561
 Emetină, 483, 499
 Endoxan, 619
 Entobex, 488
 Epiestrol, 713
 Epoxizi, 630
 Eprazină, 417
 Eritrocin, 287
 Eritromicină, 282
 Eritroped, 287
 Ester ciclic al acidului N,N-bis (2-cloretil)-N-(3-hidroxiopropil)-fosfodiamidă, 619
 Esterul pivaloiloximetilic al ampicilinei, 186
 Estolat de eritromicină, 286
 Estradiol, 712
 Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol, 712
 Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol, 713
 Estriol, 713
 Estronă, 710
 Etambutol, 388, 410
 Etandiol, 57
 Etanol, 53
 3-Etil-2,4-Bis(p-hidroxifenil)-hexan, 721
 Etilcarbonat de chinină, 462
 (+)-2,2'-(Etilendiimino)-di-1-butanol, 410
 Etilenglicol, 57
 Etilhidrazida acidului podofilinic, 682
 4-(4-(N-Etil-N- β -hidroxiethylamino)-1-metil-butilamino)-7-clorochinolină, 472
 α -Etilizonicotintioamidă, 413
 o-Etilmercurtiobenzoat de sodiu, 45
 Etilmercurtiosalicilat de sodiu, 45
 Etiluretan, 745
 Etililestradiol, 714
 17 α -Etilin-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol, 714
 Etionamidă, 388, 413
 Etoxid, 430, 447
 2-Etoxi-1-naftilpenicilină, 180
 Etruscomicină, 529
 Eubasină, 110
 Euchinină, 462
 Eugenol, 68
 Euvernul, 114
 Extencilină, 164
 Extract de Filix-mas, 557
 Fanconă, 488
 Febrifugină, 464
 Femerol, 77
 4,7-Fenantrolin-5,6-dionă, 488
 Fenastezină, 614
 Fenbenicilină potasică, 182
Fenbenicillin kalium, 182
 Fenesterină, 614
 Feneticilină potasică, 181
 Fenilesterul carbencilinei, 189
 N-Fenilglicinamidă-p-arsinat de sodiu, 492
 N-Fenilsalicilamidă, 534
 β -Fenilserină, 585
 Fenol, 61
 Fenosept, 45
 α -Fenoxibenzilpenicilină potasică, 182
 α -Fenoxicarbonilbenzilpenicilină sodică, 189
 α -Fenoxietilpenicilină potasică, 181
 α -Fenoxipropilpenicilină potasică, 181
 Fenticlor, 536
 Filicinbutanonă, 557
 Fintozyd, 392
 Flagil, 489
 Florimicină, 420
 Floxapen, 179
 Floxuridină, 670
 Flucloxacilină, 179
 Flumidin, 577
 Fluonilidă, 538
 ($\pm$)-p-Fluorfenilalanină, 573, 587
 Fluorocortizonă, 739
 Fluorocortonă, 739
 5-Fluoro-2'-desoxiuridină, 670
 4-Fluoro-3',5'-diclorotiocarbanilidă, 538
 9 α -Fluoro-11 β ,17 β -dihidroxi-17 α -metilandro-4-enonă, 708
 9 α -Fluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-6 α -metil-pregna-1,4-dien-3,20-dionă, 743
 Fluorometolonă, 743
 5-Fluoropirimidin-2,4-dionă, 668
 9 α -Fluoro-11 β ,16 α ,17 α ,21-tetrahidroxipregna-1,4-dien-3,20-dionă, 740
 6 α -Fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-dionă, 742
 9 α -Fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dien-3,20-dionă, 742
 9 α -Fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-dionă, 741
 9 α -Fluoro-11 β ,17 α ,21-trihidroxipregn-4-en-3,20-dionă, 739
 5-Fluorouracil, 587, 668
 Fluoximesteronă, 708
 Fluracil, 668
 Fluril, 668
 Fontamidă, 114
 Formaldehidă, 59
 Formosulfatiazol, 138
 Fosfestrol, 720
 Fourneau-309, 497, 556
 Framicetină, 314
 Ftalazol, 136
 2-(N₄-Ftalilsulfanilamido)-tiazol, 136
 Ftalilsulfatiazol, 136
 Fuadin, 562
 Fulvistatină, 520
 Fumigacină, 319
 Fungicidină, 524
 Fungizonă, 526
 Furadantin, 84

- Furaspor, 534
 Furazolidonă, 84, 504
 Furbenal, 534
 Furoxon, 84

 Gabromicină, 317
 Ganidan, 135
 Gantanol, 135
 Gantrizină, 121
 Garamicină, 359
 Garnebcină, 366
 Gentalină, 359
 Gentamicină, 359
 Germanină, 497, 556
 Ginefolin, 722
 Glicobiarsol, 488
 Glicol, 57
 p-N-Glicolilaminofenilarsonat de bismutil, 488
 Glicotoxină, 320
 Globucid, 113
 Glucantim, 501
 Glucoheptonat de eritromicină, 287
 Glucosulfonă, 445
 Glutarimide, 447
 Gonacrină, 78
 Gramicidine, 374
 Gramurin, 86
 Griseofulvină, 520

 H-115, 539
 Halazonă, 26
 Haldronă, 742
 Helmitol, 90
 Hetacilină, 190
 Hetrazan, 551
 Hexacloretan, 565
 Hexaclorofen, 65
 Hexaclorparaxilol, 565
 Hexahidropirazină, 550
 1,1-Hexametilen-bis-5-(p-clorfenil)-biguanidă, 538
 Hexametilentetramină, 89
 Hexanoat de 17 α -hidroxipregn-4-en-3,20-dionă, 727
 Hexestrol, 721
 4-Hexilresorcinol, 549
 Hexiocaps, 549
 Hidrazidă, 388
 Hidrazida izonicotinică, 388
 Hidrochinonă, 67
 Hidrocortizonă, 735
 17 β -Hidroxiandrost-4-enonă, 705
 p-Hidroxibenzoat de metil, 73
 p-Hidroxibenzoat de propil, 74
 8-Hidroxicicholină, 68
 Hidroxiclorochină, 472
 4-Hidroxi-6,7-diizobutoxi-3-chinolincarboxilat de etil, 505
 16 α -Hidroxiestradiol, 713

 1-(2-Hidroxietyl)-2-metil-5-nitroimidazol, 489
 17 β -Hidroxi-17 α -metilandrost-4-en-3-onă, 708
 17 α -Hidroxi-6 α -metilpregn-4-en-3,20-dionă, 726
 N-(Hidroxietyl)-nicotinamidă, 91
 17 α -Hidroxi-6 α -metilprogesteronă, 726
 1-Hidroxi-2-metoxi-4-alilbenzen, 68
 Hidroxinaftoat de befeniu, 554
 Hidroxistilbamidină, 744
 Hidroxitetraciclina, 238, 248, 448
 Hidroxiuree, 746
 HIN, 388
 Hipoclorit de sodiu, 22
 Homosulfanilamidă, 138
 Honvan, 720
 Humatină, 317
Hydrargyri amidochloridum, 42
Hydrargyri bichloridum, 41
Hydrargyri oxycyanidum, 43
Hydrargyri oxydum flavum, 43
Hydrargyri subchloridum, 43
Hydrargyrum amidochloratum, 42
Hydrargyrum chloratum, 43
Hydrargyrum bichloratum, 41
Hydrargyrum oxycyanatum, 43
Hydrargyrum oxydatum, 43
Hydrochinonum, 67

 Ibenzmetizină, 639
 Idoxuridină, 572
 Idu, 572
 Idur, 572
 Ifosfamidă, 626
 Ilosonă, 286
 Iloticină, 282
 Imuran, 666
 Inprocon, 633
 Inproquon, 633
 Interferonă, 580, 587
 IOB-82, 614
 Iod, 27
 Iodocloroxichinolină, 87
 5-Iodo-2-desoxiuridină, 572, 587, 672
 Iodoform, 30
 Iodură de ditiazanin, 553
 Iperită, 606
 Iperită cu azot, 611
 Isaniril, 440
 Isatin- β -semicarbazonă, 587
 Isetionat de pentamidină, 494, 502
 Isetionat de stilbamidină, 744
 Isoxil, 428
 4-Izobutoxi-4'-(2-piridil)-tiocarbanilidă, 433
 Izofosfamidă, 626
 Izoniazidă, 388
 4-Izopropil-3-hidroxitoluen, 546

 Jadit, 532

- Kalii permanganas*, 36
Kalium permanganicum, 36
 Kanamicine, 308, 388
 Keflin, 344
 Kefzol, 347
 Kelfizină, 131
 Kenacort, 739
 Kenacort A, 740
 Kinex, 131
- Lactat de etacridină, 79
 Lactat de 2-etoxi-6,9-diaminoacridină, 79
 Lactobionat de eritromicină, 287
 Laurilsulfat de propionileritromicină, 286
 Leucomicină N, 220
 Leukeran, 613
 Levofuraltadonă, 499
 Likuden, 520
 Lincocină, 305
 Lincomicină, 305
 Lizoforn, 60
 Lomidină, 494, 502
 Lucantonă, 563
 Lucensomicină, 529
- Madribon, 128
 Mafarsen, 515
 Mafenid, 138
 Magnamicină, 289
 Manitolmileran, 638
 Manomustin, 628
 Marboran, 574
 Marfanil, 138
 Maxipen, 181
 Merbromin, 46
 Me CCNU(NSC 95441), 641
 Meciclină, 276
 Mecloretamină, 611
 Medrol, 742
 Medroxiprogesteronă, 726
 Meflorin, 536
 Megacilină, 165
 Melarsen, 494
 Melasoprol, 493
 Mel B, 493
 Melfalan, 616
 Melibis, 488
 Mepacrină, 476, 558
 Mercaptopurină, 664
 D- β -Mercaptovalină, 190
 Mercasept, 45
 Mercuresceină, 46
 Mercurocrom, 46
 Merfen, 45
 Mertiolat, 45
 Meso-3-, 4-di-p-hidroxifenil-n-hexan, 721
 Mesteronă, 708
 Mestilbol, 721
 Metaborat de sodiu peroxohidrat trihidrat, 35
- Metaciclină, 275
 Metafen, 46
 Metalcaptază, 190
 Metanal, 59
 Metandriol, 709
 Metaniazidă, 440
 Metansulfonat de izoniazidă, 440
 Metenamină, 89
Methylenum caeruleum, 81
Methyl p-hydroxybenzoas, 73
Methylum p-hydroxybenzoicum, 73
Methylrosanilini chloridum, 80
Methylrosanilinium chloratum, 80
Methylthionini chloridum, 81
 Meticilină sodică, 176
 17 α -Metilandro-5-en-3 β , 17 β -diol, 709
 6-Metil-5-bis(2-cloretol)-aminouracil, 619
 Metilclorpindol, 505
 N-Metildesacetilcolchicină, 678
 2,2'-Metilen-bis(4-clorfenil), 64, 558
 2,2'-Metilen-bis(3,4,6-triclorfenol) 65
 5-Metil-3-fenil-4-izoxazolilpenicilină, 177
 p-(N-Metilhidrazinometil)-N'-izopropilbenzamidă, 639
 N-Metilizin-3-tiosemicarbazonă, 574
 Metilmitomicină, 691
 6-(1'-Metil-4'-nitro-5'-imidazolil)-mercaptopurină, 666
 1-Metil-1-nitrozouree, 643
 N-p-(1-Metilpiperazinil-4)-fenil-N'-(p-butoxi-fenil)-tiouree, 430
 16 β -Metilprednisonă, 743
 Metiltestosteronă, 708
 Metisazonă, 574
 Metofodină, 130
 Metotrexat, 662
 6-Metoxi-8-(4'-amino-1'-metilbutil-amino)-chinolină, 467
 2-Metoxi-6-clor-9-(4'-dietilamino-1-metilbutil-amino)-acridină, 476
 6-Metoxi-8-(4'-dietilamino-1'-metilbutilamino)-chinolină, 465
 6-Metoxi-8-(3'-dietilamino-propil-amino)-chinolină, 468
 6-Metoxi-8-(5-izopropilamino-pentametilamino)-chinolină, 467
 2-(Metoximetil)-5-nitrofur, 534
 N₁-(6-Metoxi-3-piridazinil)-sulfanilamidă, 446
 Metronidazol, 489, 499
 Mexipen, 181
 Miachină, 474
 Micofur, 535
 Micostatin, 524
 Midicel, 131
 Mielobromol, 629
 Mifuroximă, 535
 Minociclină, 279
 Miosalvarsan, 514
 Mitobronitol, 629
 Mitomen, 610, 612

- Mitomicine, 690
 Mitromin, 612
 Moldamin, 164
 Monensină, 505
 Monomestrol, 721
 Moranyl, 497, 556
 Morfazinamidă, 419
 N-(Morfolinmetil)-pirazincaboxamidă, 419
 Morinamidă, 419
 Moroxidină, 577
 Mustargen, 611
 Myambutol, 410
 Myleran, 638

 Nafcilină sodică, 180
 Naftenat de bismut, 517
 Naramicină, 584
 Natamicină, 528
Natrii tetraboras, 39
Natrium tetraboricum, 39
 Nebcină, 366
 Nebramicină, 366
 Negamicină, 314
 Negram, 85
 Neoarsfenamină, 513
 Neofenil, 165
 Neomicină, 314
 Neosalvarsan, 513
 Neoteben, 388
 Neoxazol, 121
 Nicarbazină, 504
 Nicetină, 220
 Niclosamid, 558
 Nicoxină, 504
 Nicozin, 618
 Nicrazină, 504
 Nipagin, 73
 Nipasol (M), 74
 Niridazol, 488, 564
 Nistatin, 524
 Nitrat de fenilmercur, 45
 p-Nitro-anhidro-m-hidroximercuri-o-crezol, 46
 Nitrofural, 83
 5-Nitro-2-furaldehid-semicarbazonă, 83, 504
 Nitrofurantoină, 84
 Nitrofurazonă, 83, 504
 N-(5'-Nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoină, 84
 N-(5'-Nitro-2-furfuriliden)-3-amino-oxazoli-
 din-2-onă, 84, 504
 Nitromersol, 46
 5-[Nitrotiazolil-(2)]-2-oxotetra-hidroimidazol, 564
 Nivachină, 475
 Nizatin, 413
 Noformicină, 586
 Novatoxil, 492
 Novestrol, 714
 Novex, 536

 Novobiocină, 354
 Novociclină, 276
 Nucleocidină, 500

 Octofolin, 721
 Oleandomicină, 288
 Oleu de Chaulmoogra, 442
 Oleu de Hydnocarpus, 442
 Olivomicină, 703
 Orbenin, 178
 Orisul, 132
 Ovitrol, 536
 Oxacilină sodică, 177
 Oxichinol, 68
 Oxicianură de mercur, 43
 Oxiclorochină, 472
 Oxid galben de mercur, 43
 Oxid de zinc, 49
 N-Oxidul azotiperitei, 612
 Oxigen, 555
 Oxitetraciclină, 238
 Oxitetraciclin-calcium, 245
 Oxiuran, 552
 Oxofenarsină, 515
 17 α -Oxo-D-homoandrost-4-en-3-onă, 709

 Palidină, 130
 Palmitat de cloramfenicol, 220
 Paludrin, 479
 Pamachină, 465
 Paraformaldehidă, 60
 Parametasonă, 742
 Paraniazid, 392
 Paromomicină, 317
 Paraxin, 222
 PAS, 422, 388
 Pasiniazidă, 392
 Pediamicină, 287
 Peletierine, 559
 Penadur, 164
 Penbritin, 182
 D(-)-Penicilamină, 190
 Peniciline, 148, 509
Penicillinum G procainicum, 163
 Penspek, 182
 Pentachină, 467
 Percarbamidă, 36
 Perhidrol, 35
 Permanganat de potasiu, 36
 1,4-Peroxid de dihidrocimen, 545
 Peroxid de hidrogen, 31
 Peroxid de sodiu, 36
 Phanquone, 488
Phenolum, 61
 Piazzolină, 419
 Pimafucină, 528
 Pimaricină, 528
 Pioctanină, 80, 552
 Piopen, 187
 Piostacină, 303

- Piperazină, 550
 Pipobroman, 748
 Piposulfan, 748
 Pirazinamidă, 388, 417
 Pirimetamină, 481, 504
 Pirofosfat de sodiu diperoxohidrat, 36
 N-(1-Pirolidilmetil)-tetracilină, 273
 Pirvinium, 553
 Pivampicilină, 186
 Plachenil, 472
 Plasmochină, 465
 Plasmocid, 468
 PMT, 273
 Podofilină, 679
 Podofilotoxină, 679
 Polimixine B, 377
 Polimixină E, 379
 Polimixine, 376
 Porfiromicină, 691
 Povan, 553
 Precipitat alb de mercur, 42
 Precipitat galben de mercur, 43
 Precortancil, 738
 Prednisolonă, 738
 Prednison, 555, 738
 Primachină, 467, 499
 Pristinamicină, 303
 Procainpenicilină G, 163
 Procarbazină, 639
 Progesteronă, 724
 Proguanil, 479
 Progynon, 714
 Proluton, 727
 Promină, 445
 Promisol, 445
 Prontalbin, 109
 Prontosil, 96
 Propandiol, 58
 Propicilină potasică, 181
Propicillin kalium, 181
 Propilenglicol, 58
Propyl p-hydroxybenzoas, 74
 2-n-Propilizonicotintioamidă, 439
Propylum p-hydroxybenzoicum, 74
 Proresid, 682
 Prostaflin, 177
 Protargol, 49
 Proteinat de argint, 49
 Protionamidă, 439
 Purinetol, 664
 Puromicină, 499, 587, 688
Pyoctaninum coeruleum, 80
 Quantanol, 135
 Quinofenol, 68
 R-261, 678
Resorcinolum, 66
 Resulfon, 135
 Retamid (p), 131
 Retol, 722
 Reverin, 273
 Rezorcină, 66
 Rifadin, 400
 Rifamicine, 392, 397
 Rifamidă, 399
 Rifampicină, 388, 400, 586
 Rifazină, 400
 Rifoldin, 400
 Rimactan, 400
 Rimifon, 388
 Ristocetină, 294
 Riston, 294
 Rivanol, 79
 Rolitetracilină, 273
 Roșu de tripan, 496
 Rovamicină, 291
 RP 2168, 501
 RP 7293, 303
 Rufol, 113
 Ruocid, 135
 Salazopirină, 139
 Salazosulfapiridină, 139
 Salicilanilidă, 534
 Salicilat bazic de bismut, 517
 Salifungină, 534
 Salinidol, 534
 Salvarsan, 513
 Santochină, 475
 Santonină, 543
 Saprozan, 89
 Sarcolizină, 616
 Selectomicină, 291
 Sequamicină, 291
 Sigumid, 138
 Sinalost, 613
 Sincilină, 181
 Siogen, 89
 Solasulfonă, 445
 Solvocilină, 273
 Sontochină, 475
 Spectinomicină, 362
 SP-G 400, 680
 SP-I, 681
 Spiramicină, 291
 Spirt, 53
 Spontină, 294
 Stafcilină, 176
 Stafilomicine, 302
 Stamicină, 524
 Staniu, 560
 Stapenor, 177
 Stearat de eritromicină, 287
 Stearoil-glicolat de cloramfenicol, 222
 Stibofen, 562
 Stilbamidină, 744
 Stilbamidină isetionat, 502



- Stilbestrol, 717
 Stilomicină, 688
 Stovarsol, 486, 516, 554
 Streptocid alb, 109
 Streptomycină, 196, 388, 448
 Streptonigrină, 701
 Streptotricină, 585
 Streptozotocină, 642, 702
 Sublimat corosiv, 41
 Succinat dublu de etil și eritromicină, 287
 2-(N₄-Succinilsulfanilamido)-tiazol, 137
 Succinilsulfatiazol, 137
 Sulfacarbamidă, 114
 Sulfacetamidă, 115
 Sulfachinoxalină, 503
 Sulfadiazină, 116
Sulfadiazinum, 116
 Sulfadimerazină, 120
 Sulfadimetoxină, 128
 Sulfaetidol, 113
 Sulfafenazol, 132
 Sulfafurazol, 121
 Sulfaguanidină, 135
 Sulfazomerazină, 120
 Sulfalen, 131
 Sulfamerazină, 118
 Sulfametazină, 120
 Sulfametină, 123
 Sulfametizol, 113
 Sulfametomidină, 130
 Sulfametoxazol, 135
 Sulfametoxidină, 123
 Sulfametoxină, 446
 Sulfametoxipirazină, 131
 Sulfametoxipiridazină, 131, 446
 Sulfamidină, 120
Sulfamidinum, 120
 Sulfamonometoxină, 123
 Sulfamoxol, 135
 Sulfanilamidă, 109
 5-Sulfanilamido-1,3-dimetil-2,4-dioxo-6-ami-
 notetrahidropirimidină, 138
 2-Sulfanilamido-4,5-dimetiloxazol, 135
 2-Sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidină, 120
 6-Sulfanilamido-2,4-dimetilpirimidină, 120
 5-Sulfanilamido-3,4-dimetilizoxazol, 121
 6-Sulfanilamido-2,4-dimetoxipirimidină, 128
 2-Sulfanilamido-5-etil-1-tia-3,4-diazol, 113
 5-Sulfanilamido-1-fenilpirazol, 132
 3-Sulfanilamido-5-metilizoxazol, 135
 6-Sulfanilamido-2-metil-4-metoxi-pirimidină,
 130
 2-Sulfanilamido-4-metilpirimidină, 118
 2-Sulfanilamido-5-metilpirimidină, 130
 2-Sulfanilamido-5-metil-1-tia-3,4-diazol, 113
 2-Sulfanilamido-3-metoxipirazină, 131
 3-Sulfanilamido-6-metoxipiridazină, 131
 2-Sulfanilamido-5-metoxipirimidină, 123
 2-Sulfanilamidopiridină, 110
 2-Sulfanilamidopirimidină, 116
 2-Sulfanilamidotiazol, 110
 Sulfanilpirazol, 132
 Sulfaperină, 130
 Sulfapiridină, 110
 Sulfapirimidină, 116
 Sulfarsfenamină, 514
 Sulfasalazină, 139
 Sulfat bazic de chinină, 460
 Sulfat de chinină, 460
 Sulfat de cupru, 51
 Sulfat de zinc, 51
 Sulfatiazol, 110
 Sulfatiocarbamidă, 114
 Sulfat neutru de chinină, 461
 Sulfazerină, 130
 Sulfizol, 121
 Sulfizomezol, 135
 Sulfizomidină, 120
 Sulfizoxazol, 121
 Sulfoametoxină, 446
 Sulfoxonă, 445
 Sulf precipitat, 555
 Sulfuno, 135
Sulfur praecipitatum, 555
 Supercortil, 738
 Supercortizol, 738
 Supramină, 96
 Suramină, 497, 556
 Surfen, 498
 Suxazol, 137
 Symetrel, 578
 TACE, 723
 Taleudron, 136
 Talidină, 136
 Tanat de chinină, 462
 Tardamid, 135
 Tardocilină, 164
 Tartrat de potasiu și antimoniu, 561
 TB₁, 426
 Tebemicină, 414
 Tebezona, 426
 TEM, 632
 α-Tenoil-2-amino-5-nitrotiazol, 491
 TEPA, 635
 Teralutil, 727
 Teramicină, 238
 Teramicin-calcium, 245
 Terizidonă, 417
 Testolactonă, 709
 Testosteronă, 705
 Tetraborat de sodiu, 39
 Tetraborat de sodiu monoperoxohidrat nonohi-
 drat, 35
 Tetraciclina, 241, 267
 Tetraciclina, 230
Tetracyclini hydrochloridum, 242
Tetracyclinum hydrochloricum, 242

- Tetracloretenă, 556
 Tetracloretilenă, 556
 Tetracloremetan, 564
 Tetraclorură de carbon, 564
 5, 10, 11, 11_a-Tetrahidro-2, 9-dihidroxi-8-metil-5-oxo-1H-piril-(2,1-c)(1,4)-benzdia-zepin-2-acrilamidă, 702
 1-2, 3, 5, 6-Tetrahidro-6-fenilimid-azo(2, 1-b)-tiazol, 548
 1,2,5,6-Tetrametansulfonil-D-manitol, 638
 Tetramizol, 548
 Tiacetazonă, 388, 426
 Tiambutosină, 447
 Tiamfenicol, 220
 Tiazolsulfonă, 445
 Tiazomid, 110
 TIC, 655
 Timol, 546
 Ti aminoacid, 190
 Tioban, 433
 2,2'-Tio-bis (4-clorfenol), 536
 2,2'-Tio-bis (4,6-diclorfenol), 65, 536
 Tiocolciran, 678
 Tiocarbanidină, 433
 Tiocarlid, 388, 428
 Tioguanină, 667
 Tiomersal, 45
 Tio-TEPA, 636
 Tiroidine, 372
 Tiroticină, 372
 Tobramicină, 366
 p-Toluensulfoncloramidă, 24
 p-Toluensulfondicloramidă, 25
 Tonebrimicină, 366
 Trecator, 413
 Trenimon, 634
 (±)-Treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-amino-1,3-propandiol, 220
 D(-)-Treo-1-(paranitrofenil)-2-dicloracetamido-1,3-propandiol, 208
 Tretamină, 632
 Trevintix, 439
 Triamcinolonă, 739
 Triamcinolon acetomidă, 740
 Trianisestrol, 723
 Triazene, 654
 Triazicon, 634
 Triaziquon, 634
 Trichomicină, 490, 530
 Triclorometină, 613
 Tricolaval, 490
 Trietilenfosforamidă, 653
 2,4,6-Trietilenimino-1,3,5-triazină, 632
 Trietilenmelamină, 632
 Trietilentiofosforamidă, 636
 Triferment, 560
 5-Trifluorometil-2'-desoxiuridină, 671
 Trifluorometiltimidină, 671
 Triglicolat de sodiu și bismut, 518
 Triglicolat de bismut, 518
 11β,17α,21-Trihidroxi-6α-metilpregna-1,4-dien-3,20-dionă, 742
 11β,17α,21-Trihidroxi-pregna-1,4-dien-3,20-dionă, 738
 11β,17α,21-Trihidroxi-pregn-4-en-3,20-dionă, 735
 Triiodmetan, 30
 Trimetilolmelamină, 633
 Trinitan, 613
 Triobismol, 518
 Tripaflavină, 78
 Tripan violet, 495
 Triparsamidă, 492
 Triponarsil, 492
 NH₃-Tris (2-cloretil)-amină, 613
 2,3,5-Tris (etilenimino)-p-benzochinonă, 634
 Trizim, 560
 Trobicină, 362
 Trypan-blau, 496
 Trypan-rot, 496
 Undecilenat de zinc, 531
 Unipen, 180
 Uracillost, 618
 Uracil-mustard, 618
 Uramustin, 618
 Urbazonă, 742
 Uree peroxohidrat, 36
 Uretan, 745
 Urfamicină, 220
 Urotropină, 89
 Urovalidină, 417
 Uticilină, 189
 Vancocină, 293
 Vancomicină, 293
 Vánquin, 553
 Var cloros, 23
 VD-923, 186
 Vedecilină, 186
 Velbe, 683
 Veracilină, 178
 Vercit, 748
 Vermigal, 553
 Versapen, 190
 Vibramicină, 277
 Vinblastină, 683
 Vincaleucoblastină, 683
 Vincristină, 684
 Vinglicină, 684
 Vioform, 87
 Violet de gentiana, 80, 552
 Violet de metil, 80, 552
 Viomicină, 388, 420
 Virgimicină, 302
 Virginiamicină, 302
 Virugon, 577

Virustat, 577
Vitelinat de argint, 49
Volon, 739
Volon A, 740

X-9525, 433
Xenalamina, 575

Yatren, 485
Yomesan, 558

Zefirol, 76
Zinci chloridum, 50
Zinci oxydum, 49
Zinci sulfas, 51
Zincum chloratum, 50
Zincum oxydatum, 49
Zincum sulfuricum, 51
Ziram, 531

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: CONSTANTIN RUSU

Apărut: 1978. Bun de tipar: 13.09.1978. Comanda nr.: 1708. Coli de tipar: 49. Tiraj: 7550+90+20 legate $\frac{1}{1}$. Hirtia: scris IA 63 g/m². Format: 70×100/16.

Tiparul executat sub comanda nr.: 169/1978, la Întreprinderea Poligrafică Cluj, Municipiul Cluj-Napoca, str. Brassai nr. 5-7.
Republica Socialistă România

